

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THESE

349

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JEAN-FRANÇOIS DESSANGES

Né le 28 Août 1939 à Bourges (Cher)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1970

SUR L'ÉQUILIBRE PHYSICO-CHIMIQUE SANGUIN

EN HYPOTHERMIE PROFONDE

Président : Monsieur Jean MALMÉJAC, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JEAN-FRANÇOIS DESSANGES

Né le 28 Août 1939 à Bourges (Cher)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1970

SUR L'ÉQUILIBRE PHYSICO-CHIMIQUE SANGUIN

EN HYPOTHERMIE PROFONDE

Président : Monsieur Jean MALMÉJAC, Professeur.

UNIVERSITY OF MEDICINE OF PARIS

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

DEVELOPPEMENT DES RESSOURCES

DEVELOPPEMENT DES RESSOURCES

DEVELOPPEMENT DES RESSOURCES

DEVELOPPEMENT DES RESSOURCES



A Florence

A ma Mère

A mon Beau-Père

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MALMEJAC

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre correspondant de l'Académie de Médecine de Paris.

Officier de la Légion d'Honneur.

C'est avec une bienveillante sympathie que vous m'avez accueilli dans votre Laboratoire et m'avez initié à la méthode expérimentale.

Vous m'avez permis de participer à vos recherches sur les effets de l'hypothermie provoquée sur l'animal homéotherme, et dans ce modeste travail, veuillez trouver l'expression de mon attachement et de ma profonde reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550207_0013

Au Docteur RIEU

Dont le dynamisme et l'esprit de synthèse
ont permis l'accomplissement de ce travail.

À mes Maîtres dans les Hôpitaux

À mes Maîtres à la Faculté des Sciences

A l'Equipe du Laboratoire de Physiologie
du C.H.U. Cochin
(Equipe associée du C.N.R.S.)

P L A N
-:-:-:-:-

INTRODUCTION

I - HISTORIQUE

II - EFFETS DE L'HYPOTHERMIE

A - Sur l'appareil cardio-vasculaire

B - Sur le foie et les reins

C - Sur le métabolisme

III - TECHNIQUES ET METHODES

IV - RESULTATS ET DISCUSSION

A - Etude de la kaliémie

B - Etude de la fragilité globulaire

C - Etude de la $paCO_2$

D - Etude des bicarbonates

E - Etude de la pyruvicémie et de la lactacidémie

F - Evolution du pH

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

L'étude de l'évolution de l'équilibre physicochimique sanguin, au cours de l'hypothermie provoquée, a déjà fait l'objet de nombreuses recherches. Cependant les expériences réalisées n'apportent pas toujours des résultats concordants car la plupart des auteurs n'ont pas suivi le même protocole expérimental.

Notre travail, réalisé chez le chien, a envisagé, les différentes phases de l'hypothermie :

- . Refroidissement de l'animal à 20°C, puis
- . réchauffement jusqu'à sa température normale.

On sait que l'abaissement de la température de l'homéotherme augmente la résistance des tissus à l'ischémie. Mais cette opération n'est pas sans danger, et, surtout, domine le risque de fibrillation cardiaque.

A ces troubles cardiaques ne sont peut-être pas étrangères les modifications physico-chimiques que nous avons constaté lors de nos expériences. Nous avons successivement envisagé l'évolution : de la $p\text{aCO}_2$, du taux des bicarbonates, de la lactacidémie et de la pyruvicémie, ainsi que la résultante de tous ces facteurs : le pH.

Ces mesures ont été effectuées alors que l'animal était maintenu en hyperventilation constante.

Par ailleurs, nous avons été amené à aborder le problème de la Kaliémie et de la fragilité globulaire, qui feront l'objet d'études ultérieures.

H I S T O R I Q U E

=====

HISTORIQUE

Depuis longtemps déjà des recherches expérimentales avaient montré que dès 30°C les anesthésiques n'étaient plus nécessaires lors d'une hypothermie.

A. WALTHER (1862) (1) rapporte que chez le lapin refroidi un véritable état d'anesthésie générale apparaît à 25° coïncidant avec une diminution puis l'arrêt de la respiration.

S.W. BRITTON (1922) (2), L.M. WOODRUFF (1941) (3) et F. CIOCATTO, A.M. DOGLIOTTI (1954) (4) ont précisé la notion du "zéro biologique" ou température à laquelle disparaissent les aptitudes fonctionnelles d'un tissu donné :

le zéro est ainsi fixé à 31°C pour le cortex cérébral, à 28° - 29°C pour les centres diencephaliques et à 24°C pour les centres bulbeux, ce qui implique la mise en route d'une respiration artificielle pour prolonger l'expérimentation.

J. GIAJA et L. MARCOVIC (1955) (5) ont étudié les modifications de la thermogénèse sous l'influence du froid. Pour eux, la thermogénèse est le reflet de l'intensité de la somme des processus vitaux, la vie pouvant être entretenue à des niveaux d'intensité très différents auxquels correspondent des états physiologiques particuliers. Ils distinguent au cours du refroidissement deux parties successives :

1) Une zone d'EUTHERMIE : correspondant au maintien de la température centrale normale.

C'est celle pour laquelle la "thermorégulation clinique" peut atteindre son niveau le plus élevé, le métabolisme de sommet. La puissance d'accommodation de la thermogénèse étant totale, aucune baisse de température centrale n'est observée.

Cette phase correspond à celle de résistance et d'adaptation. C'est au-delà de la zone d'enthermie et seulement si les effets du froid l'emportent, que l'hypothermie se produit.

2) La zone de "REFROIDISSEMENT" avec la défaillance de la thermorégulation.

J. GIAJA y distingue deux phases :

1) Pendant la première phase :

La thermogénèse quoique impuissante à maintenir la température centrale à son niveau normal est encore capable de rester élevée, supérieure au métabolisme de base et d'assurer un réchauffement spontané, c'est la zone d'hypothermie proprement dite.

2) La seconde phase correspond à une profonde réduction des échanges respiratoires tissulaires.

Dans cette phase, l'homéotherme, devenu incapable de se réchauffer spontanément, se comporte comme un Poïkilotherme, en suivant la température du milieu dans lequel il se trouve.

J. GIAJA situe cette zone de "poïkilothermie expérimentale" entre 24° et 20° C de température centrale pour que les oxydations tombent sensiblement au-dessous du niveau du métabolisme de base". Toute régulation nerveuse est alors suspendue, J. MALMEJAC (10) et la consommation d'oxygène, chez le chien, ne dépasse pas 15 % de celle normale d'après W.F. BIGELOW et Coll. (1950) (11).

A. JUVENELLE (1953) (12) estime qu'à 22°C, le seul oxygène dissous doit suffir à couvrir les besoins tissulaires. La réduction de la respiration cellulaire est donc déjà considérable. Mais au-dessous du seuil de poïkilothermie, les principales HOMEOSTASIES VEGETATIVES sont rapidement défaillantes : il y a donc une limite à la résistance de l'organisme.

La ventilation pulmonaire, entièrement subordonnée à l'activité des centres bulbaires, diminue au-dessous de 30°C. Généralement, elle cesse complètement vers 25°-26°C. Malgré la faible consommation d'oxygène à ces températures, il existe un besoin tissulaire en oxygène. L'asphyxie entraîne alors une fibrillation ventriculaire. Pour atteindre des températures centrales de l'ordre de 20°C, il est donc nécessaire d'utiliser une ventilation pulmonaire artificielle, ce qui permet une reprise cardiaque.

De nombreux expérimentateurs avaient observé cette diminution graduelle, puis cet arrêt final de l'activité respiratoire pendant la progression de l'hypothermie, CHURCHILL DAVIDSON (1953), CRANSTON, PEPPER et ROSS (1955), KAU et Schlog. (1956), SPURR HUTT et HORWATH (1954) (13, 14, 15, 16).

La survenue de cette hypoventilation et sa conséquence : la rétention de gaz carbonique entraîne le développement d'une acidose respiratoire, FLEMING (1954).

KAU et SCHLIG. (1956) (15), CRANSTON, PEPPER et ROSS (14), AXELROD et BASS (18).

D'autres auteurs ont, de plus, observé une acidose métabolique pendant l'hypothermie, chez des chiens respirant spontanément, ou sous respiration artificielle, ou normoventilation, BREWIN (1955) (19), ALBERS (1958) (20) et chez l'homme, DILL et FORBES (1941) (21).

BREWIN et ses collaborateurs ont suggéré que l'acidose lactique qui se développe sous ces conditions peut probablement être due à l'anesthésie prolongée.

La survenue d'une acidose gazeuse pendant l'hypothermie, ainsi conduite, est favorisée par les changements physicochimiques de la balance acido-basique du sang soumis au refroidissement, WINTERSTEIN (1954) (22).

TERZIOGLU, AKCASU et AYKUT (1959) (23).

Mais sous respiration artificielle, en hyperventilation, avec ou sans oxygène pur, le sang artériel est saturé en oxygène et le PH reste élevé : l'état d'alcalose ainsi provoqué et entretenu constitue un facteur capital pour empêcher la fibrillation cardiaque (MALMEJAC J., MALMEJAC C. et BIANCHI M.) (24).

J.J. OSBORN (1953) (25) montre que si les variations éventuelles de pH sanguin sont compensées pendant le refroidissement, la fibrillation est généralement évitée. Une hyperventilation, en favorisant l'élimination de CO₂, diminue la fréquence des troubles cardiaques. H. SWAN (1953) (25).

En ce qui concerne les électrolytes : de nombreuses divergences dues vraisemblablement aux conditions expérimentales se rencontrent dans la littérature. L'acidose favorise le déséquilibre ionique par une déperdition cellulaire du potassium. A.S. HARRIS (1953, A.M. SHANES 1954), E. CALKINS (1954).

L'hyperkaliémie signalée en hypothermie par A.W. HELLIOT et J.M. GRIMSON (1947), par G.W. BIGELOW (1950), n'est pas retrouvée par H. SWAN (1953) chez le chien refroidi et hyperventilé.

J.L. MAC KAY (1947), J.K. MAC MILLIAN et Coll. (1955) ont attiré l'attention sur le rapport pouvant exister entre respiration et variations de la kaliémie en hypothermie. Certains, HALL (1936), ZIEGLER (1940), BIDDULPH (1960) notent une chute de potassium sérique dans les conditions d'hypoxie hypocapnique.

L'anoxie est génératrice en normothermie d'une forte hyperkaliémie, J. MALMEJAC, H. BOITEAU et G. NEVERRE (1955).

Cette augmentation du K⁺ sérique a été retrouvée chez le chien inhalant des mélanges hypercapniques et hypoxiques, C. SAUNIER, M. SCHIRI, Th. COLAS (1968).

NIAZI S.A. et LEWIS F.J., observant les effets de la respiration sous oxygène pur sur la kaliémie de chiens, pendant la phase de refroidissement, constatent :

Une chute progressive de la Kaliémie jusqu'à 20°C, puis une élévation importante du potassium sérique à partir de cette température. En faisant respirer un mélange de 5 pour 100 de CO₂ dans O₂, ils observent encore une chute de Kaliémie pendant le refroidissement, puis une remontée de son niveau, mais de façon moins importante.

Certes, l'hypoxie due à l'hypoventilation était susceptible d'expliquer, en partie, la survenue d'une acidose "métabolique" par augmentation de la teneur sanguine en acide lactique, BREWIN (1955) (19), ALBERS (1958) (20), ANDER G.V. et CANNAN R.L., HUCKABEE S.E.

Cependant l'hyperventilation, avec ou sans oxygène pur, entraîne, elle aussi, une augmentation de la lactacidémie, BREWIN (1955) (19).

Au total, l'anesthésie, l'hypothermie et l'hyperventilation viennent perturber l'homéostasie de l'équilibre physico-chimique sanguin, soit en additionnant leurs effets propres, soit en se contrariant, ce qui rend complexe l'analyse des phénomènes.

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE
=====

I - SUR LE COEUR

II - SUR LA PRESSION ARTERIELLE

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE :

Le refroidissement de l'homéothermie entraîne d'importants troubles cardiovasculaires.

I. Les principaux accidents cardiaques rencontrés en hypothermie profonde :

. L'évolution des troubles du rythme, chez le chien, se fait en quatre phases :

- . Bradycardie sinusale
- . Rythme idioventriculaire
- . Fibrillation ventriculaire
- . Arrêt cardiaque.

La Bradycardie sinusale :

Le coeur se ralentit de plus en plus au fur et à mesure que la température baisse.

H.B. HAMILTON, M. DRESBACH et R.S. HAMILTON (1937) montrent qu'il existe une relation linéaire entre le rythme cardiaque et la température.

Le rythme cardiaque qui est de 100 pulsations à la minute à 38°C, passe à 20-30 pulsations à la minute pour une température de 20°C.

J. MALMEJAC, P. PLANE et E. BOCGAERT (1956).

L'E.C.G. montre en D1 D2 D3 : un allongement de l'espace PR, ce qui correspond à une diminution de la conduction

auriculo-ventriculaire.

W.E. HOOKS et R.T.S. STORMONT (1941).

A.G. HEGNAUER et Coll. (1950).

C.E. HICKS et Coll. (1956).

. L'élargissement de QRS, généralement lié à un crochetaage de l'ordre rapide, dont la durée est 4 fois plus grande à 28°C qu'à 37°C.

G.G. COVINO et H.E. D'AMATO, 1962.

Le processus de dépolarisation étudié à l'aide de micro-électrodes intra-cellulaires par WOODBURYLA et Coll. (1951), E. CORABOEUF et S. WEIDMANN (1949) et W. TRAUTWEIN (1954) montrent que les processus de dépolarisation qui se traduisent par ces complexes sont fortement ralentis par l'abaissement de la température.

. L'augmentation de l'espace QT. (NA. LAMEK 1949 et A.H. HEGNAUER et Coll. 1950, W.G. BIGELOW et Coll. 1950), est liée à une prolongation de la phase de repolarisation ventriculaire due à l'hypothermie et ses conséquences physico-chimiques, la chute de la kaliémie en particulier.

. Allongement considérable de la diastole électrique du coeur (Ch. KAYSER 1957).

. Au dessous de 30°C : décalage du segment ST, apparition d'une onde positive, arrondie, au début de ST, est appelée "Onde d'OSBORN" 1953.

de J. D. EMLIE-SMITH et Coll., 1959, elle correspondrait à une modification des rapports de la dépolarisation et de la repolarisation qui s'effectueraient à un rythme différent à basse température (E. CORABOEUF et S. WEIDMANN, 1954).

La bradycardie observée est vraisemblablement d'origine périphérique. Elle se produit encore après section des pneumogastriques ou encore après injection d'atropine (B.A. COOKSON et J.C. H. SMITH 1955). On l'observe d'ailleurs sur une préparation dénervée de Stirling (J. MALMEJAC et G. NEVERRE 1956). Cette bradycardie sinusale témoigne déjà de modifications importantes de l'activité automatique du coeur, en particulier du Pacemaker sinusal sous l'influence du froid. Celui-ci va progressivement étendre son action à tous les centres d'automatisme et même sur la conduction intracardiaque.

RYTHME IDIOVENTRICULAIRE Fig. 1

Au-dessous de 25°C, apparaissent des accidents en rapport avec une baisse progressive de l'activité des centres de l'automatisme cardiaque et une aggravation des troubles de la conduction.

Apparition d'un rythme nodal et de quelques extra-systoles ventriculaires qui précèdent une dissociation auriculoventriculaire bientôt suivie d'un rythme idioventriculaire très ralenti. Cette phase de rythme idioventriculaire est considérée comme un rythme d'économie et de défense, augmentant ainsi la résistance du coeur à l'hypothermie, J. MALMEJAC.

De plus ce rythme peut être remplacé par le rythme sinusal normal par une injection endoveineuse continue d'adrénaline pratiquée aux doses physiologiques de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ (J. MALMEJAC et P. PLANE 1956). Sous l'influence de cette perfusion, le rythme sinusal réapparaît, le tonus myocardique s'améliore, la pression artérielle s'élève. Si l'injection est arrêtée à une température inférieure à 28°C , les troubles du rythme et l'hypotension réapparaissent. Une dose excessive d'adrénaline provoque des troubles du rythme cardiaque qui peuvent conduire à une fibrillation ventriculaire.

Ainsi par le réchauffement et le bon usage de l'adrénaline, la reprise de l'activité cardiaque est rapidement obtenue. J. MALMEJAC et G. CHARDON 1959.

. La Fibrillation Ventriculaire

Lors d'une hypothermie provoquée, l'expérimentateur redoute l'apparition d'une fibrillation ventriculaire.

W.G. BIGELOW 1950 ; G. BJÖRK et JOHANSSON 1955 ; M.V. SIEMS et Coll. 1955 ; B. JOHANSSON ; K. HAEGER et B. SJÖSTRÖM, (1956) affirment qu'il n'existe pas de signe prémonitoire.

Cependant P.R. FLEMING et M.H. MUIR 1957, K. DONAT 1959 et A. BOBA 1959, considèrent que les extra-systoles ventriculaires et les salves de tachycardie ventriculaire, l'apparition d'onde de lésion au niveau du segment ST constituent autant de signes d'alarme de la fibrillation ventriculaire.

Elle survient à une température variable, mais elle est fréquente autour de 20°C et en particulier lors du réchauffement. Plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue de la fibrillation :

a) l'hypoxie myocardique

Aux basses températures, le sang est cependant un bon pourvoyeur en oxygène, la courbe de dissociation de l'hémoglobine est déviée vers la gauche et les besoins du myocarde pourraient être assurés par le seul oxygène dissout (K.E. PENROD 1951).

Mais la réduction progressive de l'amplitude des mouvements respiratoires, au-dessous de 30°C , puis leur arrêt à 22°C , entraîne une anoxie et une hypercapnie, d'où acidose. D'autant plus qu'aux basses températures, l'augmentation de solubilité du gaz carbonique joue un plus grand rôle sur la détermination du pH. D.R. AXELROD 1955.

L'augmentation de pCO_2 et l'augmentation de pH qui en découle tendent à ramener à droite la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

L'anoxie est aggravée par la réduction de la circulation coronaire.

b) le déséquilibre vaso-sympathique

L'hypothermie entraîne une dépression vagale (A.V. MONTGOMERY 1954). La suppression du contrôle du coeur par le pneumo-gastrique pourrait créer un état d'instabilité propice à la fibrillation ventriculaire.

c) Les perturbations humorales :

- L'hypercapnie joue un rôle prépondérant dans l'apparition de la fibrillation cardiaque L.A. BOERE 1957 ; J. MALMEJAC, Cl. MALMEJAC et M. BIANCHI, 1959. Chez un chien, refroidi à 20°C, en hyperventilation, l'adjonction de CO₂, dans la proportion de 10 à 15 pour cent, à l'oxygène utilisé entraîne une baisse rapide du pH qui peut atteindre des valeurs de 7,1 et 7,2. La fibrillation est alors fréquente. Par contre d'après NIAZI S.A. et LEWIS F.J. 1956, l'adjonction de 5 pour cent de CO₂ à l'oxygène serait la meilleure protection contre la fibrillation en hypothermie.

- Les troubles de la Kaliémie peuvent aussi favoriser la fibrillation ventriculaire (J.J. OSBORN 1955). Il est plus discutable de faire intervenir les troubles de la magnésémie W.S. PLATNER et M.J. HOSKO 1953, et la calcomie, W.G. BIGELOW 1950. FABIAN (1955) donne une grande importance à l'augmentation du

rapport $\frac{Ca}{K}$ dans le déclenchement de la fibrillation cardiaque.
L. BINET 1951 a constaté un arrêt de la fibrillation après injection de $CaCl_2$ et de $CaCl_2$.

De nombreux facteurs sont ainsi incriminés, mais l'anoxie et l'hypercapnie constituent les causes essentielles de la fibrillation, ce qui explique l'action bénéfique de l'hyperventilation sous oxygène pur utilisée au cours de nos expériences.

Des précisions intéressantes sur les mécanismes de production des accidents cardiaques précédemment décrits sont apportés par l'étude des potentiels de membrane poursuivie sur des fragments de coeur :

- . oreillette de mammifère (A.S. BURGEN et K.G. TERROUX).
 - . fibres de PURKINJE. (E. CORABOEUF et S. WEIDMANN 1954).
 - . muscle papillaire (Mc M. BROOKS et Coll. 1955).
- W. TRAUTWEIN et J. DUDEL 1954.

Au repos, entre deux micro-électrodes de verre, l'une intracellulaire, l'autre extra-cellulaire, il s'établit une différence de potentiel de l'ordre de 90 mV.

Si le muscle est en activité, il se produit une brusque variation de potentiel avec inversion de polarité : cette dépolarisation est bientôt suivie d'une phase de repolarisation beaucoup plus lente. Cet ensemble de réactions constitue "l'action potentielle transmembranaire". On sait qu'à ces variations

de polarisation correspondent des mouvements importants de sodium et de potassium dûs aux modifications de perméabilité de la membrane cellulaire.

La phase de dépolarisation correspond à une augmentation de la perméabilité au sodium qui pénètre dans la cellule, puis phase de repolarisation avec diminution de la pénétration au sodium et augmentation de celle au potassium, un courant de charges positives s'établit vers l'extérieur de telle sorte que la cellule retrouve son électronegativité.

Le tissu nodal présente une particularité : le potentiel d'action est précédé par un prépotentiel ou phase de dépolarisation lente pendant laquelle la paroi cellulaire est perméable au sodium et au potassium, mais plus au sodium qu'au potassium.

Sous l'influence du refroidissement, le potentiel de repos diminue : de 90 mv. à 37°C, il tombe à 50-60 mv au-dessous de 20°C. Le potentiel d'action est lui-même diminué : ces modifications sont réversibles lors du réchauffement. On dit que le froid diminue l'activité de la fameuse "Pompe à Sodium" : les courants de Na et K transmembranaires sont réduits comme A.L. HODGKIN et R.D. KEYNES (1955) l'ont montré sur l'axone géant de Calamar.

Sous le vocable "Pompe à Sodium" se cache tout un processus de transports actifs avec réactions enzymatiques et

et l'on connaît la sensibilité au froid de toutes les réactions biologiques : l'activation thermique est exprimée par le Q_{10} , rapport des vitesses de réactions à T° et à $(T \pm 10^{\circ})$. Ce Q_{10} est compris entre 1,5 et 3 pour la plupart des réactions chimiques.

La diminution du rythme relève de modifications de l'activité du "Pace Maker" : le refroidissement diminue la pente de dépolarisation diastolique (E. CORABOEUF et S. WEIDMANN 1954). Une diminution de la concentration extra-cellulaire du sodium diminue le rythme ainsi que la pente de cette dépolarisation (M.H. DRAPER et S. WEIDMANN 1951).

Le refroidissement augmente la durée des périodes réfractaires relatives et absolues, J.O. PINKSTON et Coll. 1953, et diminue la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire et surtout intra-auriculaire qui est défaillante vers 23°C , alors qu'une activité spontanée des fibres de Purkinje est encore constatée à 15°C , ce qui explique la survenue du rythme idio-ventriculaire.

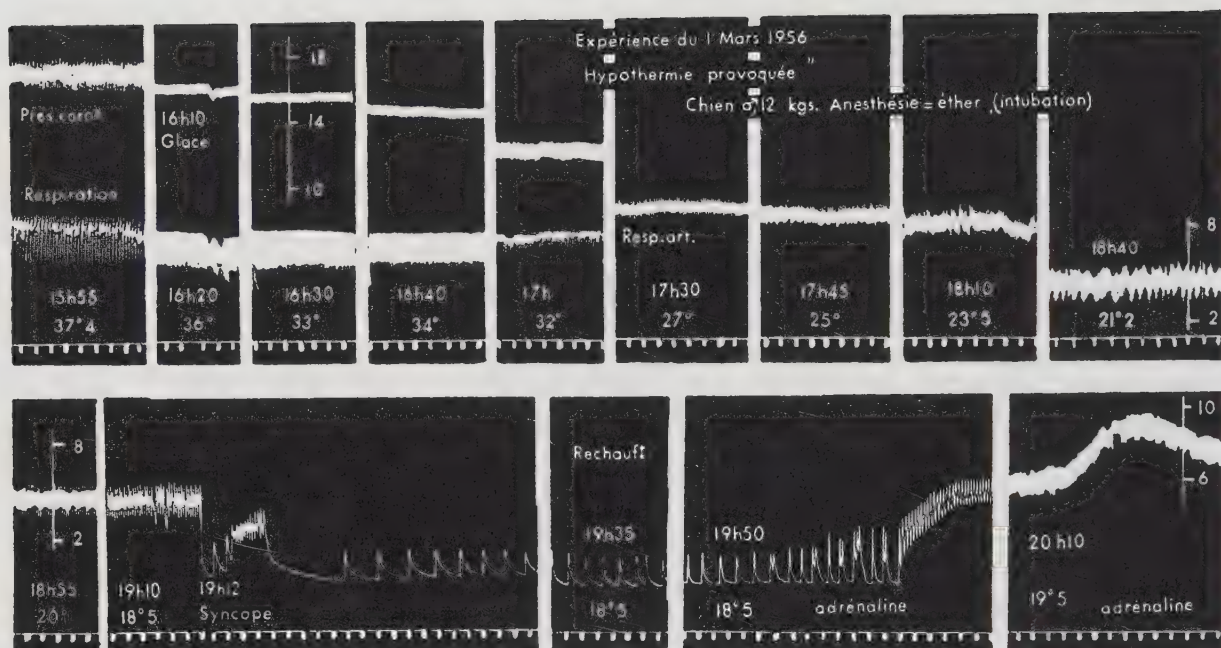


Fig. 1

Effet de l'hypothermie sur la Pression Artérielle et correction par l'adrénaline de la survenue d'un rythme idioventriculaire (d'après J. MALMEJAC, 1956).

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE SUR LA
PRESSIION ARTERIELLE

Chez l'homéotherme progressivement refroidi, l'évolution de la courbe de la pression artérielle est bien connue.

A. WALTHER 1862 ; W.G. BIGELOW 1950 ; F. GOLLAN 1953.

I.G. WARMAN 1960 obtient des pressions carotidiennes (en mmHg) de :

- 113 - 93 à 40°C
- 111- 92 à 35°C
- 105 - 78 à 30°C
- 81 - 58 à 25°C
- 59 - 38 à 20°C.

L'hypotension et la bradycardie dominant la scène. Le chien, soigneusement anesthésié, d'abord avec un penthotal-starter, puis à l'éther, sous respiration artificielle en hyperventilation, est placé dans un bain glacé.

Les modifications de la courbe de la pression artérielle sont, pendant le refroidissement, très progressives. Les modifications cardiaques dominant et règlent pour une large part, l'évolution des accidents qui comportent plusieurs phases (J. MALMEJAC et Coll.).

1) Dans la première phase, évoluant jusqu'à 32-33°C, la courbe de la pression artérielle est peu influencée. L'anesthésie

générale permet d'éviter l'entrée en jeu des mécanismes thermo-régulateurs de lutte contre le froid. Assez vite, la température centrale baisse. Les oscillations cardiaques de la pression artérielle augmentent d'amplitude, première manifestation d'une bradycardie qui va s'affirmer aux plus basses températures.

2) La seconde phase évolue jusqu'à 20-22°C, limite de la zone à partir de laquelle l'organisme de l'homéotherme subit passivement les effets du refroidissement, et tend à équilibrer sa température sur celle ambiante. La pression artérielle continue à baisser tandis que la pression différentielle augmente notablement, surtout à partir de 30°C. La bradycardie est très importante.

Entre 25° et 20°C, on note la défaillance de toute la régulation vaso-motrice d'origine nerveuse, centrale, ou humorale. L'influence directe du froid, sur la musculature vasculaire qui contribuait au maintien d'une certaine résistance périphérique, disparaît. Le niveau tensionnel artériel est à son minimum.

Trois facteurs influent sur la Pression Artérielle :

1) Réduction du débit cardiaque :

Elle est importante.

. 37°C = 148ml/kg/mn

. 30°C = 107ml/kg/mn

- . 25°C = 58 ml/kg/mn
- . 20°C = 36 ml/kg/mn K.R. REISSMANN et
S. KAPOOR 1956.

Cependant le débit systolique maximal reste constant aux différentes températures :

- . 37°C = 18 ml
- . 30°C = 20-25 ml
- . 25°C = 20-25 ml
- . 20°C = 18-20 ml K.R. REISSMANN et
S. KAPOOR 1956.

Cette réduction de l'activité cardiaque est secondaire à la bradycardie et non à une diminution de la force de contraction ventriculaire.

2) Réduction de la masse sanguine :

L'importance de ce facteur a été soupçonnée pour la première fois par J.G. BARBOUR et Coll. 1943. Elle a été démontrée de façon précise à l'aide de sodium marqué par F. MOREL et Coll. 1957 : à 20°C-25°C, chez le lapin, la volémie diminue de 17 pour cent, l'hématocrite augmente de 14,5 pour cent par passage d'eau dans les cellules, sans que les échanges d'eau et de sodium entre compartiment vasculaire et extra-cellulaire soient modifiés.

Cette baisse du volume circulant a encore été signalée par F.W. KLUSMANN, A. LUTKE et W. KOENIG (1959), E.J. FEDOR et

chrome radio-actif. Outre cette fuite de l'eau vers les cellules, F. MOREL et A. AEGBERHARDT ont montré que pouvait intervenir l'exclusion de certains territoires vasculaires (plus de 18 pour cent du lit circulatoire total).

Cependant, pour KANTER G.S. 1968, la cause majeure de l'hémoconcentration en hypothermie chez le chien est due à la contraction splénique.

3) Augmentation de la résistance vasculaire :

D'après F.J. HADDY, M. FLEISHMAN, J. SCOTT 1956, la résistance vasculaire du chien exposé à 0°C atteint rapidement 143 pour cent de sa valeur initiale.

Elle tire son origine de :

- . l'augmentation de la viscosité sanguine ;
- . variations de la section efficace de l'arbre circulatoire.

a) L'Hyperviscosité sanguine :

. BARBOUR et Coll. (1943) la signalent aux basses températures. Cette hyperviscosité est très importante, elle atteint 5 pour cent de la viscosité initiale à chaque baisse de température de 1°C (F. GOLLAN 1968) qui passe au double de sa valeur à 15°C, au triple à 7°C (L. VADOT 1962).

L'augmentation de la viscosité provoque une baisse du débit circulatoire 8 fois plus importante que les vasoconstrictions susceptibles d'être déclenchées. Elle constituerait,

d'après F. GOLLAN, l'obstacle majeur à une bonne irrigation tissulaire.

b) Les troubles vaso-moteurs, en hypothermie, sont l'objet d'opinions contradictoires.

Nombre d'auteurs constatent une importante vasoconstriction. Son origine pourrait être réflexe (F.J. HADDY et Coll. 1956 ; A. SENNING et P.I. OLSSON 1957 ; I.G. VARMAN 1960.

Elle pourrait être due à une action du froid sur les formations nerveuses intrinsèques périphériques :

(H. HERMAN et J.F. CIER 1955), ou encore à une action directe du froid sur la musculature vasculaire (D.J. SMITH, 1952 ; F.J. HADDY et Coll. 1956).

Des études récentes ont abouti à des résultats entièrement opposés, H.F. LYNCH et E.D. ADOLF 1957, signalent que le courant circulatoire peut cesser, à basse température sans que se modifie le diamètre vasculaire.

CLAWES (1962), D. HALLWACHS et W. BREWDEL (1962), K.D. SCHEPPOKAT, G. RODENALD, H. HARMS (1962), L. VADOT (1962) constatent au cours d'interventions ou d'expériences pratiques à basses températures (23°-10°C) une vasodilatation active jusqu'à 23°C, passive aux températures inférieures.

Ces divergences d'opinion s'expliquent par la diversité des techniques employées et des territoires explorés. I.G. VARMAN 1960, expérimentant sur différents organes, montre aussi que les réponses varient sensiblement avec le secteur vasculaire perfusé.

La comparaison des débits aorte, splénique et rénal avec les niveaux de la pression artérielle est en faveur d'une vasodilatation ou d'une vasodéorie.

Mais la chute importante du débit fémoral traduirait une vasoconstriction.

BIJADOU (1964) en conclut que le froid semble pouvoir déclencher une vasoconstriction dans certains territoires périphériques, la peau, le muscle en particulier, jusqu'à certaines températures -28° - 25°C - par action réflexe ou directe, le phénomène dominant chez l'animal soumis à une hypothermie provoquée est un élargissement du lit vasculaire. Cet étalement de l'arbre circulatoire atténue la résistance vasculaire mais aggrave le collapsus en offrant un espace plus vaste à une masse circulante réduite.

EFFETS DE L'HYPOOTHERMIE SUR LE FOIE ET LES REINS
XX

I EFFET DE L'HYPOTHERMIE SUR LES REINS

Les reins et le foie sont aussi touchés dans leur fonctionnement par le froid. En 1892, WALTER a montré chez des lapins endormis et refroidis, combien le fonctionnement rénal était perturbé. Les troubles portent aussi bien sur la circulation rénale et la filtration glomérulaire :

MORRIS, G.C. et Coll. 1955 ; SWAN et Coll. 1957 ; RICKFORD R.G. WINTON F.R. 1937 ; LANIER G.S. 1950 ; HONG S.K. 1957.

L'hypothermie provoque chez l'animal une diminution de la diurèse, BERGSTRAND 1954. Enfin du glucose peut apparaître dans les urines et un véritable diabète rénal se déclencher à partir de 28°C, MALMEJAC J. et Coll. 1958.

II EFFETS DE L'HYPOTHERMIE SUR LE FOIE

En ce qui concerne le foie, les avis sont fort partagés. Pour les uns, sous hypothermie, cet organe supporte bien l'anoxie, BLAIR E. et Coll. 1956, tandis que pour d'autres, KNOCHER R. 1955, des lésions cellulaires du type hypoxique apparaissent sous hypothermie. L'activité de cet organe diminuerait avec l'abaissement de la température centrale de l'animal. La démonstration de ce fait est apportée par BERNHARD W.F. et Coll. 1956, qui emploient dans ce but une méthode indirecte. On sait que la surrénale diminue sa production de 17 Hydroxycorticoïdes, lorsque l'animal est en hypothermie EGDAHL R.H. et Coll. 1955.

On sait aussi que le foie est l'organe où s'opère la destruction de ces corps. Dès lors, on doit trouver dans le sang des animaux refroidis un taux moins élevé de 17 Hydroxycorticoïdes,

si le foie fonctionne normalement. Comme BERNHARD et Coll. trouvent un taux de 17 Hydroxycorticostéroïdes plus élevé à froid qu'à chaud, ils concluent que le foie a son métabolisme perturbé par l'hypothermie.

En général, pour les auteurs, l'activité hormonale diminue. La thyroïde, FONTAINE et Coll. 1955 ; la médullo-surrénale, COOPER K.F. 1958 ; la surrénale FGDALL R.L. et Coll. 1955 et GANNONG W.F. et Coll. 1955.

Pour GENEST L.C. 1955, chez l'homéotherme en hypothermie, le pancréas paraît perdre ses fonctions endocrines.

Le métabolisme du glucose sous hypothermie a été étudié de façon détaillée, mais les résultats sont assez différents, les auteurs ne travaillant pas dans les mêmes conditions. La plupart enregistrent une hyperglycémie sous hypothermie. GAZZARDINI A. et Coll. 1955 ; BIGELOW 1959 ; METZ B. 1955 ; MIHAILEVIC I. et Coll. 1958. JUVENELLE 1954 insiste cependant sur l'importance de la respiration et de l'anesthésie ; d'après lui, correctement utilisés et corrigés, ces deux facteurs doivent permettre de stabiliser la glycémie, le froid n'ayant plus alors qu'une action hypoglycémisante.

Chez l'homme refroidi, à 24°-27°C de température centrale, sous anesthésie correcte. DILL et FORBES (1941) remarquent un abaissement de la glycémie. Il faut distinguer deux phases : la première, apparition d'une hyperglycémie dont l'importance est fonction de l'anesthésié, et la seconde pendant laquelle utilisation et libération du glucose hépatique sont les facteurs soumis à l'adrénalinémie ; ceci fait dire que, sous hypothermie, la glycémie est le miroir de l'adrénaline circulante. CIOCATTO et Coll. 1953.

Glycémie et glycogène étant liés, certains auteurs ont abordé l'étude du glycogène sous hypothermie. Chez l'homéotherme refroidi, le glycogène hépatique disparaît, FUHRMAN 1947 ; ITZHAKI 1957 ; JUVENELLE 1953.

Remarquons, cependant, qu'une fois atteint, l'état d'hypothermie artificielle protège le capital glucosé de l'homéotherme contre une agression qui l'entamerait à température normale, KAUFMAN 1958.

C'est une des raisons de l'utilisation clinique de l'hypothermie.

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE SUR LE METABOLISME

=====

LES TROUBLES METABOLIQUES EN HYPOTHERMIE

Un grand nombre d'études expérimentales ont porté sur les modifications du métabolisme en hypothermie, en particulier, le métabolisme du myocarde. Trois types de techniques, ont été utilisées :

- 1) Dosages des substrats énergétiques et des résidus métaboliques, dans des fragments de myocarde prélevés sur des animaux refroidis.
- 2) Dosages d'oxygène et de métabolites dans le sang du sinus coronaire.
- 3) Etude de la dégradation de substrats énergétiques au contact de tranches ou d'homogénats de coeur, en incubation à température déterminée.

A. Modifications du métabolisme énergétique

Selon la loi de VANT'HOFF, pour chaque abaissement de la température de 10°C , le métabolisme tissulaire diminue de 1,5 à 3 fois ; à 20°C , il n'est plus que le quart de sa valeur initiale. Les études expérimentales confirment un tel fait.

1) Etude de la consommation d'oxygène

La réduction de la consommation d'oxygène est le phénomène le mieux connu, à l'origine de l'utilisation de l'hypothermie provoquée en chirurgie cardiaque et en neurochirurgie.

W.G. BIGELOW, W.K. LINSAY, R.C. HARRISSON, R.A. GORDON et W.F. GREENWOOD ont démontré en 1950 que l'organisme homéotherme, soumis à un refroidissement utilise moins d'oxygène qu'à température normale : à 30°C , cette consommation tombe à la moitié de sa valeur initiale, à 22°C au $1/4$, à 10°C à moins de 10 %, ces variations se faisant ainsi selon une fonction linéaire du logarithme de la température.

Toujours en 1950, G.J. FUHRMAN, F.A. FUHRMAN et J. FIELD, étudiant la consommation d'oxygène de tranches de coeur de rat en incubation à diverses températures, trouvent des chiffres analogues : réduction d'environ 50 pour cent à 30°C, 60 pour cent à 20°C, 70 pour cent à 15°C.

Ces résultats sont proches de ceux fournis par l'étude des différences de saturation en oxygène artérioveineuse coronaire par A.H. HEGNALIER et H.E. D'AMATO (1954), K.R. REISSMANN et R.L. VANCITTERS (1956), J.R. JUDE, L.M. HAROUTVNAIN, R. FOLSE (1957), H. BADEER et A. KHACHADURIAN (1958), A. GERULA, H. FEINBERG, L.N. KATZ, E. POYD (1957, J. J. GREENBERG, L.H. EDMUNDS, R.B. BROWN (1960), E. PAUSESCO, B. FOTIADE, L. IONESCO et P. NAZARIAN (1962), G.H.A. CLOWES (1962), V.O. BJÖRK (1962), G. BORST, M. SCHMIDT-MENDE, S. KOVACICEK, T. YOSHITAKE (1962) : à 20°C, le myocarde n'utilise que le quart de l'oxygène nécessaire à 38°C.

La réduction des besoins en oxygène du myocarde, apparaît comme une action primitive du froid dont le mécanisme intime reste encore obscur.

2) Etude de la consommation des substrats énergétiques

En normothermie, trois substrats peuvent être utilisés, dans le métabolisme énergétique : le glucose, le glycogène, les acides gras.

a) le glucose

Le glucose est le substrat énergétique principal.

L'oxydation d'un corps ne peut se faire dans la cellule d'une façon brutale, ce qui dissiperait toute l'énergie en chaleur inutile. Au contraire par dégradation successive, l'énergie libérée peut être stockée dans des corps hautement énergétiques, et des produits intermédiaires utilisés dans les synthèses cellulaires.

Le mécanisme respiratoire repose essentiellement sur les étapes successives d'oxydo-réduction.

La dégradation, oxydation du glucose, se fait par étapes successives, chacune étant sous le contrôle d'un enzyme spécifique. Elle comprend trois voies principales :

la glycolyse ;

le cycle de KREBS ;

le cycles des Hexoses monophosphates.

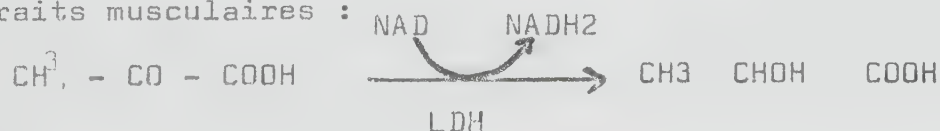
. La glycolyse est l'ensemble des réactions qui permet la transformation du glucose en acide pyruvique. La voie ainsi constituée fonctionne aussi bien en aérobiose qu'en anaérobiose. Elle est présente dans pratiquement toutes les cellules.

En aérobiose, l'acide pyruvique formé est dégradé ensuite en CO_2 et H_2O , essentiellement par les réactions du cycle de Krebs.

En anaérobiose, l'acide pyruvique est transformé en différents produits par un nombre très restreint de réactions. La voie glycolytique a été élucidée surtout grâce à l'étude de la fermentation alcoolique du glucose par les levures et grâce à l'étude des réactions d'extraits musculaires en anaérobiose.

L'acide pyruvique est transformé en alcool et en CO_2 par deux réactions seulement dans la fermentation.

Il est transformé en acide lactique en une seule étape par les extraits musculaires :



Dans la glycolyse on distingue deux phases. La première phase correspond à des réactions de phosphorylation du glucose, aboutissant à la formation d'un composé diphosphorylé le fructose-diphosphate.

La deuxième phase correspond à des réactions productrices d'Energie : 2 ATP fournies par molécule de triose, c'est à dire 4 ATP par molécule de glucose. Le bilan sera donc positif = 2 ATP par glucose dégradé en Acide Pyruvique. Mais la majeure partie de l'énergie utilisable à partir du glucose est encore présente dans les molécules d'acide lactique ou d'acide pyruvique.

Le cycle de KREBS a trois fonctions essentielles : C'est la voie principale de l'oxydation :

- de l'acide pyruvique ;
- des acides gras, particulièrement au cours du jeûn (80 % d'Energie consommée) ;
- des acides aminés.

C'est la principale source d'ATP dans les cellules en aérobiose. Enfin il produit plusieurs métabolites intermédiaires essentiels dans la synthèse des lipides, des protides et des acides nucléiques.

En anaérobiose, ce cycle ne produit pratiquement pas d'Energie, l'apport énergétique est assuré par la glycolyse. Cependant, les réactions du cycle de KREBS existent : elles fournissent les métabolites nécessaires aux voies de synthèse.

Le cycle des Hexoses monophosphates est la troisième voie principale du métabolisme énergétique. Cette voie part du glucose 6 phosphate et aboutit à la 3 phosphoglyceraldéhyde.

Ses enzymes, comme ceux de la glycolyse sont dans le cytoplasme, alors que ceux du cycle de KREBS sont associés aux mitochondries.

A basse température s'opère une réduction de l'utilisation des substrats énergétiques notamment du glucose.

- J. CAHN et M. HEROLD (1956) observent en effet lors du catheterisme du sinus coronaire de chiens anesthésiés, une diminution

à basse température, de la consommation de glucose qui passe de 149 mg/1000 g/ minute, à 39°C, à 104 mg/ 1000 g/ minute à 26°C ; cette réduction s'accompagne d'une augmentation du coefficient d'extraction, en raison du faible débit coronaire allant de 11, 45 pour cent, à 39°C, à 23, 3 pour cent à 26°C.

Des études sur homogénats et tranches de coeur incubés à diverses températures, en présence de différents métabolites, ont encore montré (R.G. COVINO et J. P. HANNON 1959) une réduction considérable du catabolisme aérobie du glucose, lors de baisse thermique. Le ralentissement des réactions du cycle de KREBS, démontré par la réduction de la consommation d'oxygène d'homogénats, même en présence d'excès des métabolites initiaux (Acide pyruvique) et terminaux (acide oxaloacétique ou acide malique) est plus important au cours de la première partie du cycle : l'addition à l'homogénat de glutamate ou surtout de succinate entraîne une accélération des combustions.

Il est par contre, possible que le catabolisme anaérobie du glucose soit moins altéré par l'Hypothermie. Plaident en faveur de cette hypothèse, les discordances existant entre la consommation d'oxygène, très diminuée, la consommation des lactates, considérablement réduite (J. CAHN et M. HERMD) et les besoins en glucose encore importants.

D'autre part, sous circulation extra corporelle, E. PAUSESCO et ses Coll. (1962) constatent à très basse température (5 à 10°C) une augmentation de la captation du glucose par le muscle cardiaque de 8,5 pour cent, contrastant avec une réduction de la consommation d'oxygène de 93 pour cent, d'acide lactique de 68 pour cent.

La réduction de la consommation d'oxygène, en hypothermie, apparaît, alors, secondaire tout au moins en partie, à une modification de l'équilibre entre combustions aérobies et combustions anaérobies en

- Le taux de glycogène myocardique diminue lors d'abaissement de la température centrale de l'homéotherme. S. ITZHAKI et E. WERTHEIMER (1957) signalent une réduction massive : le taux passe de 0, 379 mg/ 100 g de tissu cardiaque à 37°C, à 0; 108 mg à 29°C. L. SZEKERES, J. FALLER, T. TÖRÖK (1958) trouvent des variations plus faibles de 38 à 28°C, la diminution n'est que de 22, 3 pour cent. L'origine de cette réduction des réserves englycogène du myocarde, n'a pas encore été précisée, mais elle suppose une large consommation du glycogène, à basse température, pour un métabolisme anaérobie encore important.

- L'utilisation des acides gras est considérablement réduite par le refroidissement.

(H.F. RHEINLANDER, J.W. WALLACE 1962), B.G. COVINO et J.P. HANNON (1959) constatent ainsi sur des homogénats de coeur de lapin que la consommation d'oxygène, en présence d'excès d'acide β - hydroxy-butyrique, tombe, à 20°C, au quart de sa valeur initiale. Le ralentissement du cycle de KREBS, auquel sont incorporés des métabolites des acides gras, peut expliquer ces phénomènes.

La réduction de la consommation d'oxygène, en hypothermie, s'accompagne d'un profond ralentissement du catabolisme cellulaire, portant surtout sur le catabolisme aérobie (cycle de KREBS, utilisation des acides gras) ; beaucoup moins sur le catabolisme anaérobie (cycle d'Embden - Meyerhoff, glycogenolyse).

TECHNIQUES ET METHODES
=====

A. CHOIX ET PREPARATION DE L'ANIMAL

Nous avons utilisé des chiens. Ceux-ci de races mêlées pèsent environ 12 kg. Des animaux de ce poids supportent bien les prises de sang répétées.

- Dans un premier temps, la saphène droite est canulée, ce qui permettra de faire des injections I.V. de penthotal-starter. Une fois l'animal endormi, on pratique une tracheotomie, afin d'assurer l'entretien de la respiration artificielle.

- Une canule est placée dans la carotide gauche pour les prises de sang artériel à l'aide de seringues étanches.

- Une sonde thermique est descendue dans l'oesophage, la température centrale de l'animal est lue sur un enregistreur de température (ELLAB).

- Un cathéter est introduit dans l'humérale gauche en vue d'analyser en continu la lactacidémie et la pyruvicémie.

- La prise de la pression sanguine se fait sur la fémorale G.

- Une sonde destinée à mesurer le débit sanguin est placée autour de la fémorale droite et reliée à un "NYCOTRON". Le nycotron est un débitmètre électromagnétique utilisant le principe des courants carrés.

Enfin l'électro-cardiogramme est lu en permanence sur un oscillographe cathodique.

B. TECHNIQUES ET METHODES

Le cœur du chien ayant une fâcheuse facilité à fibriller aux basses températures, nous avons suivi la technique mise au point au laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine d'Alger

par J. MALMEJAC, G. NEVERRE et CL. MALMEJAC.

Trois points ont une importance fondamentale dans la qualité des résultats obtenus :

- l'anesthésie ;
- le refroidissement ;
- et la ventilation pulmonaire.

1) Choix de l'anesthésie

Une anesthésie générale s'impose pour obtenir rapidement le refroidissement en éliminant les réactions de lutte contre le froid, le tremblement en particulier.

Les anesthésiques volatils, rapidement éliminés après leur suppression ont une toxicité réduite aux basses températures. L'éther en particulier, déjà préconisé en 1953 par A. JUVENELLE, a une action bénéfique sur l'activité cardiaque et la sécrétion médullo-surrénale.

En effet W.R. BREWSTER 1953, D.T. WATER 1953 pensent que l'éther exciterait le système adrénalino-sécréteur. Les méthodes d'appréciation de l'activité médullo-surrénale, utilisées par ces auteurs, sont généralement indirectes et imprécises, et, c'est par injection intra-artérielle d'éther que E.F. WOODS et Coll. 1956, signalent des effets très importants.

Pour J. MALMEJAC 1957, la faible augmentation de l'activité médullo-surrénale observée, exceptionnellement d'ailleurs, au début de certaines expériences, semble surtout imputable à une insuffisance de l'anesthésie générale et aux réactions de l'animal.

Comme un début d'anesthésie à l'éther implique toujours des réactions violentes de l'animal, l'expérience commence par un

pentotal-starter. Le chien reçoit par voie endoveineuse une dose limite de pentotal, assurant une anesthésie générale de courte durée. Une solution contenant 0,50 g de Pentotal dans 10 ml est lentement injectée par la saphène. Une apnée se produit généralement après 1 ml à 2 ml. On attend la reprise respiratoire et l'on injecte 1 ml environ. On profite de cette anesthésie pour réaliser une trachéotomie. Une inhalation d'éther est immédiatement instaurée, ainsi qu'une respiration artificielle sous oxygène pur en hyperventilation. Le respirateur artificiel (R.P.R.) utilisé, est un appareil à pression négative et positive avec pause réglable, MOLLARET P. et POCIDALO I.J.

Pendant toute la durée de l'expérimentation l'animal est soumis à une hyperventilation constante. Quand la température centrale du chien refroidi atteint 30°C, l'apport d'éther peut être interrompu, la torpeur due au froid réalisant alors une anesthésie générale.

Pendant plusieurs expériences, nous avons abandonné l'anesthésie à l'éther pour une anesthésie "au pentotal I.V. à la demande", selon les réactions de l'animal, la dose maximale utilisée étant environ de 60 mg.

2) La technique de refroidissement

Nous avons suivi pour le refroidissement la méthode physique pure, préconisée par W.G. BIGELOW (1950), H. SWAN (1953) et A. JUVENELLE (1953).

L'animal est placé dans une baignoire de forme spéciale et maintenu dans de l'eau glacée, à 4-5°C. Seules émergent la tête et les extrémités des pattes. Les principales réactions thermorégulatrices de l'animal sont évitées par une anesthésie générale bien conduite. La température centrale baisse alors assez rapidement et atteint en

une heure et demi, deux heures pour un chien de 10 à 15 kg 20°C : la glace et l'eau glacée étant retirées lorsque la température centrale atteint 21°, le refroidissement se poursuit jusqu'à 20°C.

3) Le Réchauffement

Une fois atteinte la température centrale de 20°C, le réchauffement est entrepris, en remplissant la baignoire avec de l'eau à 30°C et après quelques minutes à 40°C.

Dans les cas où nous avons utilisé un apport endo-veineux d'adrénaline à dose physiologique, le réchauffement a été plus rapide.

4) La Ventilation

La chute de la température centrale d'un homéotherme entraîne, au-dessous de 27°-28°C, une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires qui deviennent de moins en moins efficaces. Entre 23° et 20°C, la respiration artificielle est nécessaire, Mais elle doit être mise en route précocement afin d'éviter des perturbations physico-chimiques sanguines néfastes pour la survie de l'animal.

. L'anoxie, l'hypercapnie et l'acidose favorisent la fibrillation ventriculaire (J.J. OSBORN 1953, H. SWAN et Coll. 1953, A. JUVENELLE et Coll. 1953, P. R. FLEMING 1954, E.G. BREWIN 1954, B.G. COMINO et A.H. HEGNAMER 1955, W.I. CRAWSTON et Coll. 1955).

. L'hyperventilation et sa conséquence l'alcalose diminuent les risques de fibrillation cardiaque en hypothermie (H. SWAN et Coll. 1953). S.A. NIAZI et F.J. LEWIS 1956 auraient cependant constaté une meilleure tolérance du myocarde à l'hypothermie en utilisant comme gaz respiratoire de l'oxygène avec 5% de gaz carbonique, ce qui évite

l'hyperventilation et maintient le pH sanguin dans les limites de la normale.

Suivant les constatations expérimentales de J. MALMEJAC, CL. MALMEJAC et M. BIANCHI 1959, qui rejoignent celles de SWAN, nous avons adopté l'entretien d'une hyperventilation, soit sous oxygène pur pendant toute l'expérience, soit sous air jusqu'à 30°, puis oxygène pur.

Enfin nous avons effectué deux hypothermies avec hyperventilations sans aucun apport d'oxygène.

MESURE DE LA PO₂ , DE LA PCO₂ et du PH.

• Appareillage

Un bloc pH mètre, "RADIOMETER" thermostaté à 38°C, se composant de microélectrodes : pour la mesure du pH et de la pO₂, et d'un microtonomètre pour la mesure de la PCO₂.

• Mesure du pH

La mesure du pH se fait à l'aide de deux électrodes : une électrode de verre et une électrode de référence au calomel. Le système est étalonné avec des solutions tampons dont les pH sont connus. Les lectures de pH se font directement sur le bloc de lectures.

• Mesure de la PO₂

La mesure de la PO₂ se fait par une électrode d'argent et de platine. Pour étalonner l'électrode, on utilise une solution réductrice, dont la PO₂ est nulle, et une solution de PO₂ connue, ici la PO₂ de l'air atmosphérique. Les lectures sont faites directement.

• Mesure de la PCO₂

La mesure de la PCO₂ se fait indirectement dans son tonomètre, par saturation avec des mélanges gazeux de concentrations connues : 4 % de CO₂ et 96 % d'O₂

8 % de CO₂ et 92 % d'O₂.

Après saturation, on mesure les deux pH correspondant aux deux concentrations gazeuses. Les pH sont reportés sur un normogramme, ayant la pH en abscisse et le logarithme de la PCO₂, en ordonnée : on obtient une droite.

La PCO₂ est lue directement sur le normogramme, à partir de la droite tracée et du pH du sang. Les Bicarbonates sont lus ensuite sur un abaque, en fonction de la PCO₂ et du pH.

Nous avons utilisé des coefficients de température pour la PO₂, la PCO₂ et le pH, afin de corriger les résultats donnés par l'appareillage thermostaté à 38°C.

. Pour le pH : T.B. ROSENTHAL (1948) a donné comme facteur de correction :

$$pH_{38^{\circ}C} = pH_{t^{\circ}} - 0,0147/38 - t$$

. Pour la PO₂ et la PCO₂ : J.F. NUNN et ses Coll. (1965) préconisent :

$$PO_2^{\text{"cold"}} = \frac{PO_2^{\text{"warm"}}}{10^{0,019\Delta T}}$$

$$PCO_2^{\text{"cold"}} = \frac{PCO_2^{\text{"warm"}}}{10^{0,019\Delta T}}$$

. Nous avons aussi thermostaté l'appareil de mesure à 20°, ce qui nous a donné des résultats assez proches de ceux obtenus après corrections.

Dosage en continu de l'Acide Lactique et de l'Acide Pyruvique

. L'appareil utilisé est un "AUTOANALYSER TECHNICON". La technique a été mise au point par Y. MINAIRE (1965).

Le dosage de l'acide lactique s'effectue en présence d'un enzyme la LACTICODESHYDROGENASE LDH qui catalyse la réaction suivante :



Pour que la réaction s'effectue dans le sens (1), on apporte du NAD en excès au milieu alcalin $\text{pH} = 9$.

La quantité de NADH_2 formée est directement proportionnelle à la quantité d'acide lactique présente dans le sang.

Le dosage de l'acide pyruvique s'effectue de façon comparable (Y. MINAIRE 1965). Par contre, la réaction (2) se fait à $\text{pH} 7,2$ et à 0°C , et, c'est la quantité de NADH_2 consommée qui est directement proportionnelle à la quantité d'acide pyruvique présente dans le sang.

Les valeurs mesurées sont directement transmises à l'enregistreur qui inscrit les variations d'acide lactique et d'acide pyruvique. Ces variations sont calculées en fonction de gammes étalons.

RESULTATS ET DISCUSSION

ETUDE DE LA KALIEMIE

De nombreuses divergences dues vraisemblablement aux conditions expérimentales se rencontrent dans la littérature.

L'hyperkaliémie signalée en hypothermie par H.W. HELLIOT et J.M. GRIMSON, par G.W. BIGELOW (1950) n'est pas retrouvée par H. SWAN (1953), chez le chien refroidi et hyperventilé.

S.A. NIAZI et F.J. LEWIS (1956) observent une chute progressive de la kaliémie jusqu'à 20°C, pendant le refroidissement.

Comme nous l'avons déjà signalé, notre étude de la kaliémie a été gênée par la survenue d'une hémolyse à partir de 30°C de température centrale. Aussi les diminutions de la kaliémie seraient-elles d'autant plus significatives, bien que les globules rouges de chien contiennent relativement peu de potassium.

Nos premiers travaux ont montré une diminution progressive de la kaliémie pendant le refroidissement. Lors du réchauffement, à 25°C, le potassium chute assez brutalement.

La phase du réchauffement, entre 20 et 25°C, correspond à la mise en route d'une perfusion d'adrénaline à dose physiologique.

Si l'on se réfère à MITHOEFFER et Coll. (1968), au cours de l'acidose respiratoire, le myocarde fixe des ions K⁺ en raison de l'élévation de la PCO₂. Les catécholamines

exogènes et endogènes favoriseraient la pénétration cellulaire du K. Dans notre expérimentation, la PCO₂ commence à s'élever dès le réchauffement, mais sa valeur est faible, par contre, l'apport d'adrénaline exogène pourrait peut-être provoquer l'entrée du K⁺ dans les cellules.

Cependant, ce ne sont là que des travaux préliminaires et une expérimentation plus approfondie sera nécessaire pour étudier la kaliémie au cours de l'hypothermie.

ETUDE DE LA FRAGILITE GLOBULAIRE EN HYPOHYPERMIL

Dès nos premières expérimentations, un certain degré d'hémolyse était apparu. Voulant doser la kaliémie, nous avons dû nous intéresser de plus près à ce problème.

HAMBURGER avait montré que la résistance du sang de cheval à l'hémolyse osmotique était d'autant plus faible que le sang était plus riche en CO₂. Si le sang est saturé en CO₂, l'hémolyse commence lorsque la concentration saline du milieu devient inférieure à 8,9 pour mille. En ce qui concerne le sang veineux et le sang artériel, il faut atteindre des concentrations respectivement égales à 6,2 pour mille et 6,1 pour mille.

P.F. IAMPETRO et Coll. (1967) avaient constaté qu'une hémolyse des erythrocytes de chien se produisait in vitro, lorsque le CO₂ était à un faible niveau et que le pH était égal ou supérieur à 7,8.

En 1969, les mêmes auteurs ont expérimenté in vivo sur des chiens anesthésiés et soumis à une hyperventilation, par l'intermédiaire d'une pompe respiratoire afin d'augmenter le niveau du pH sanguin. L'hémolyse des globules rouges in vivo

était apparue quand l'alcalose gazeuse se maintenait à un haut niveau (pH γ 7,7) pendant au moins trente minutes.

Dans notre expérimentation, nous avons constaté une hémolyse à partir de 30°C, pour un pH moyen de 7,5 et ce après une hyperventilation de 30 à 45 minutes. L'hémolyse apparaît donc pour un pH plus faible que ceux indiqués ci-dessus.

Ce résultat nous permet de penser que l'action du pH et du froid se potentialisent de telle façon que l'hémolyse apparaît à un niveau plus faible de froid et d'alcalose lorsque ces deux facteurs agissent conjointement que lorsqu'ils agissent séparément.

pa CO₂
en mm. Hg.

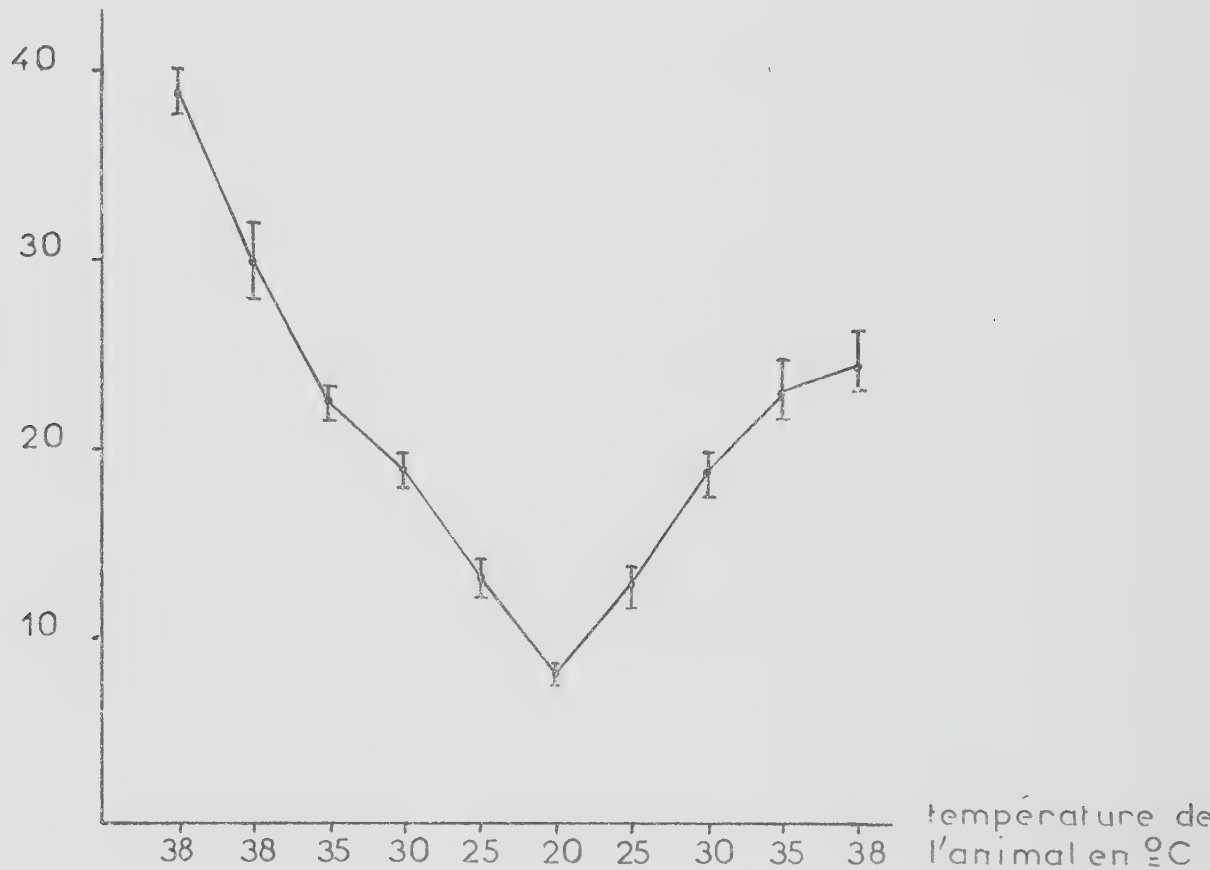


Fig. II

Evolution de la paCO₂ en fonction de la température du chien.

Les points représentent la valeur moyenne de la série expérimentale. De part et d'autre de ces valeurs figure l'erreur type.

ETUDE DE LA $p\text{aCO}_2$ - Fig. II.

La courbe de la $p\text{aCO}_2$ se déroule en trois phases :

1) La première phase normothermique correspond au passage de la ventilation normale à l'hyperventilation artificielle, qui entraîne une baisse de la $p\text{aCO}_2$.

2) Pendant le refroidissement, le métabolisme cellulaire est déprimé par le froid, l'aérobiose étant plus sensible à cette action, que l'anaérobiose, qui existe toujours à 20°C. Aussi la production tissulaire de CO_2 est de plus en plus faible.

3) La troisième phase est celle du réchauffement, la remontée de la $p\text{aCO}_2$ pouvant s'expliquer par une reprise progressive du métabolisme.

CO_3H^-
en mM./l.

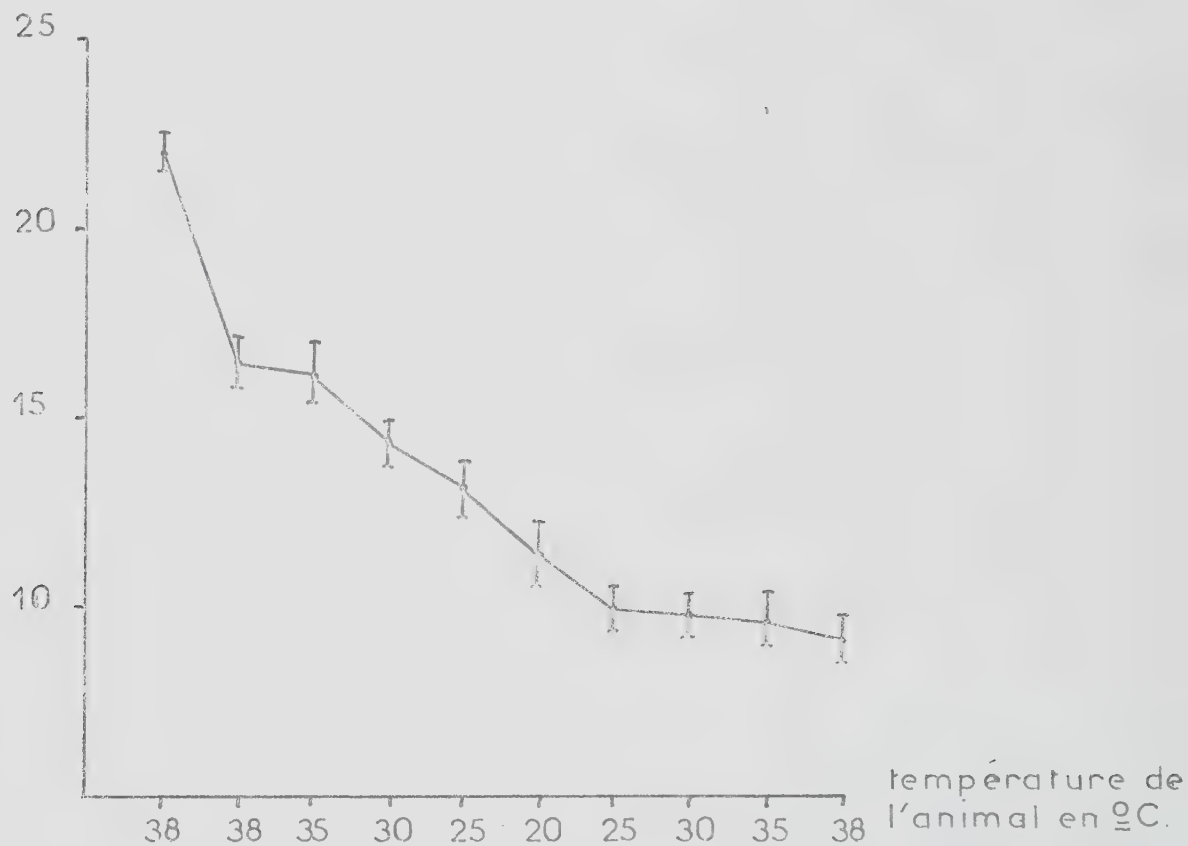


Fig. III

Evolution de la concentration des bicarbonates en fonction de la température du chien.

Les points représentent la valeur moyenne de la série expérimentale. De part et d'autre de ces valeurs figure l'erreur type.

P.A. en pourcentage
de la valeur
initiale

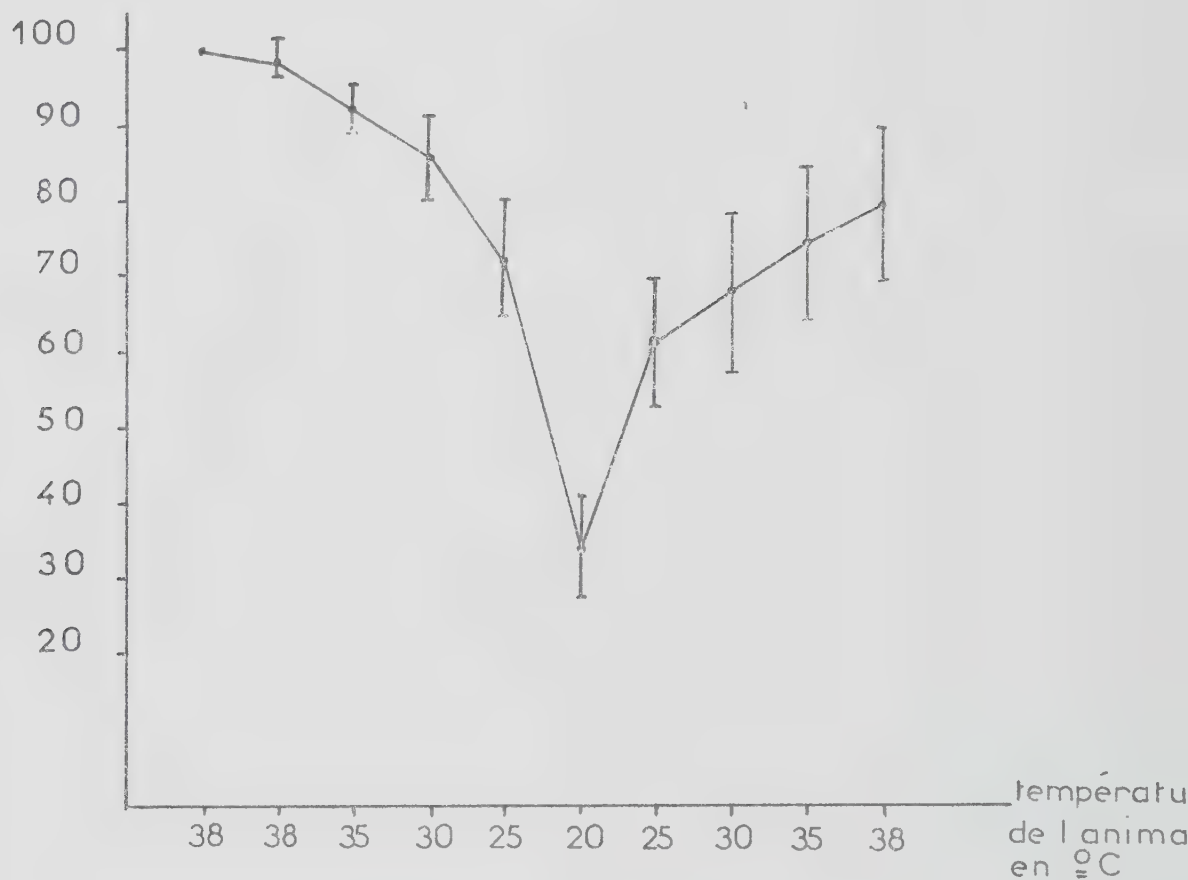


Fig. IV

Evolution de la pression artérielle, en pourcentage de la P.A. initiale, en fonction de la température du chien.

Les points représentent la valeur moyenne de la série expérimentale. De part et d'autre de ces valeurs figure l'erreur type.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE - Fig. IV.

Nous avons établi l'évolution de la P.A. en pourcentage de sa valeur initiale, en fonction de la température.

Lors du refroidissement, la chute de la pression artérielle, jusqu'à 25°C, se fait progressivement et, à cette température, la pression a encore un bon niveau puisqu'elle représente 70 pour cent de sa valeur initiale. Mais entre 25° et 20°C, on note une chute brutale de la P.A. A 20°C, elle ne représente plus que 30 à 40 pour cent de sa valeur initiale. Ce phénomène correspond sans doute à l'apparition, déjà signalée, d'une vasoplégie.

Sous l'effet du réchauffement et aussi de la perfusion d'adrénaline à dose physiologique, la P.A. remonte assez rapidement entre 20° et 25°C, puis continue ensuite à s'élever progressivement.

Acide lactique
en mg. pour 100 ml.

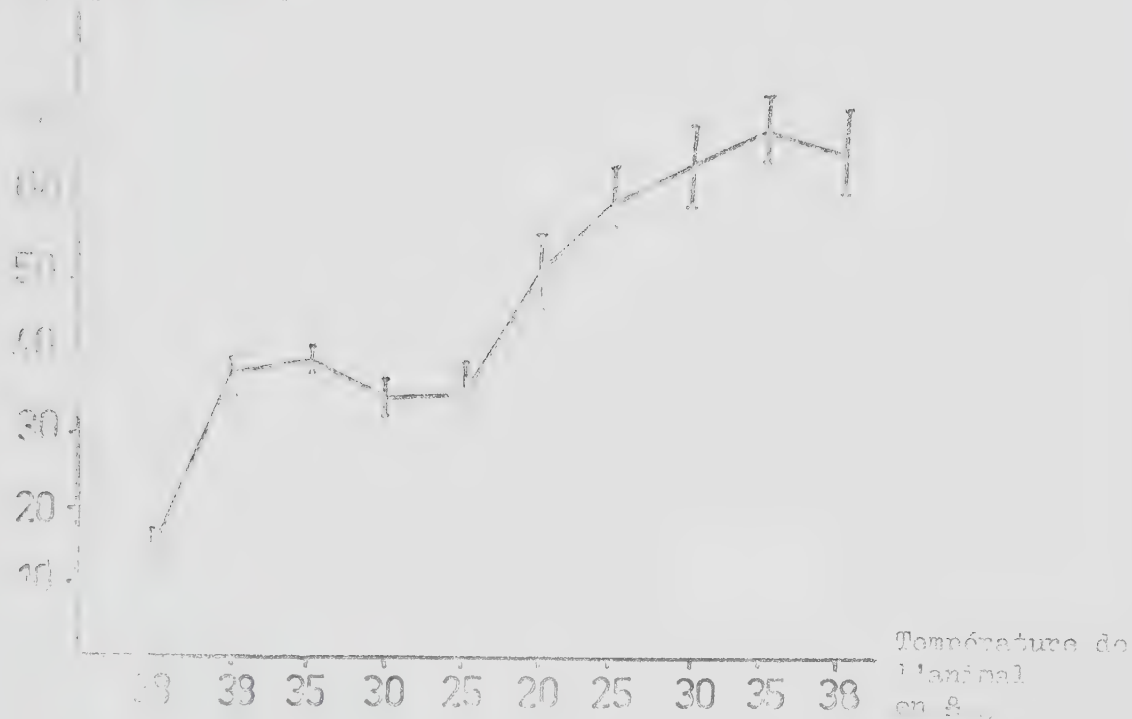


Fig. V

Evolution de la lactacidémie en fonction de la température du chien.
Les points représentent la valeur moyenne de la série expérimentale.
De part et d'autre de ces valeurs figure l'erreur type.

Acide
pyruvique
en mg. pour 100ml.

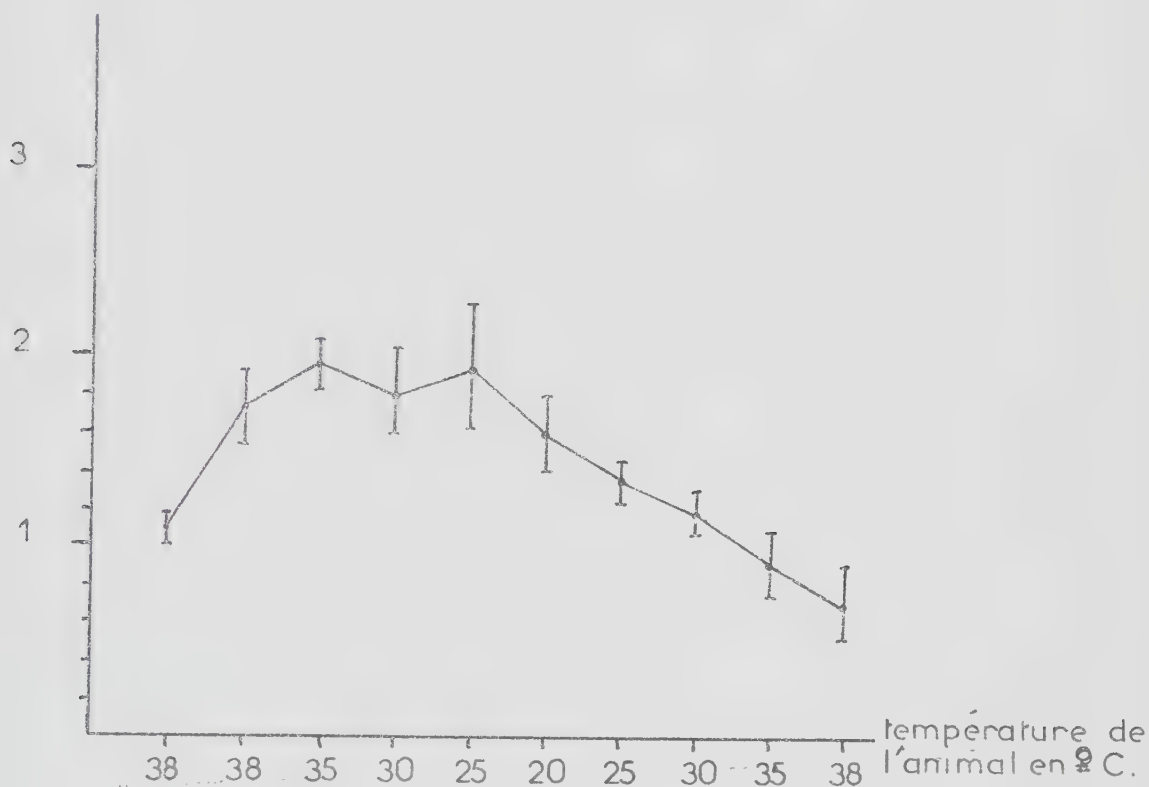


Fig. VI

Evolution de la pyruvicémie en fonction de la température du chien.

Les points représentent la valeur moyenne de la série expérimentale. De part et d'autre de ces valeurs figure l'erreur type.

"Excess Lactate"
en mEq/l

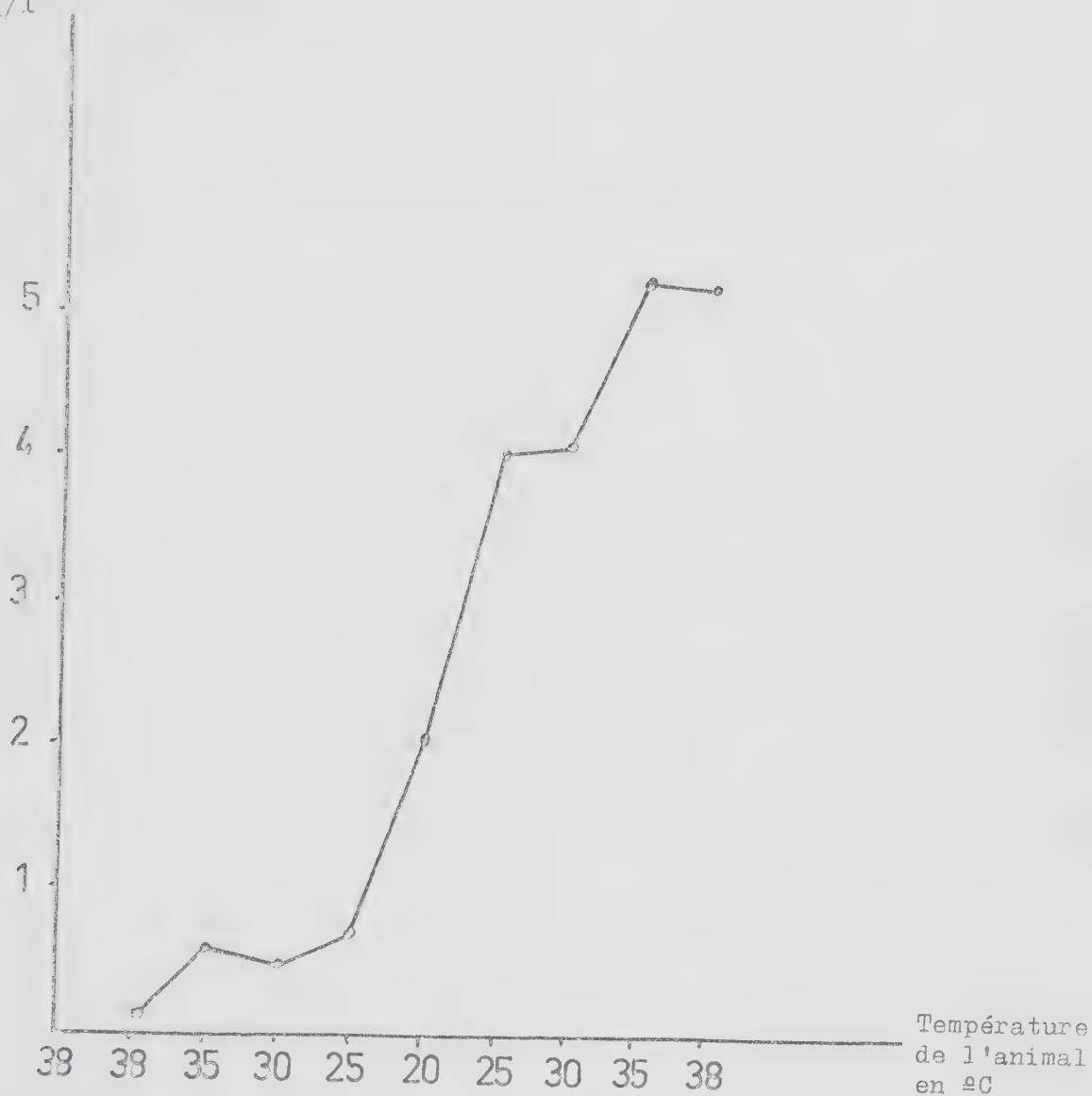


Fig. VII

Evolution des "Excess Lactate" en fonction
de la température du chien

ETUDE DE LA LACTACIDEMIE ET DE LA PYRUVICEMIE - Fig. V, Fig. VI,
Fig. VII.

En normothermie, sous l'influence de l'hyperventilation, l'alcalose explique l'augmentation de l'acide lactique (HUCKABEE 1958) et celle, parallèle, de l'acide pyruvique.

Sous l'effet de l'hypothermie l'activité des systèmes enzymatiques, des métabolismes aérobie et anaérobie est progressivement réduite, la production et l'utilisation des produits de ces métabolismes est diminuée, particulièrement au niveau du Foie, du Cerveau et du Coeur.

Pendant le refroidissement, on observe une importante augmentation de la lactacidémie entre 25° et 20°C. On peut donner de ce phénomène l'interprétation suivante : jusqu'à 25°C, les territoires cutanés et musculaires sont le siège d'une vasoconstriction intense due au froid. Vraisemblablement, une accumulation d'acide lactique apparaît-elle dans ces tissus comme la conséquence d'un métabolisme anaérobie. Lorsqu'à la température critique de 25°C la P.A. s'effondre à cause, sans doute, de l'inhibition par le froid des réflexes vaso-moteurs, les déchets métaboliques, qui s'étaient accumulés dans les territoires précédemment exclus, apparaissent dans la circulation générale.

Au réchauffement entre 20° et 25°C, l'accroissement de la lactacidémie se poursuit. Cependant, à ce niveau, le rôle de l'adrénaline doit être discuté :

A 20°C, l'adrénaline endogène n'exerce aucune influence car elle n'existe pratiquement plus, d'après J. MALMEJAC.

37°C	35°C	30°C	25°C	20°C
A : 0,272	A = 0,151	A = 0,035	A = 0,009	A = 0,002
N : 0,061	N = 0,042	N = 0,011	N = 0,003	N = 0,001

Adrénaline (A) et Noradrénaline (N) exprimées en mcg/kg/mn.

Par contre, la perfusion d'adrénaline à dose physiologique favorise d'une part la remontée de P.A., mais, d'autre part, selon GRIFFITH (1947) et CORI (1929), peut aussi induire l'augmentation de la lactacidémie par un mécanisme métabolique non encore élucidé.

Pendant cette phase de réchauffement, les courbes de l'acide lactique et de l'acide pyruvique divergent. Ceci s'explique par l'apparition d'"excess Lactate", qui, selon HUCKABEE (1958), sont l'expression d'un métabolisme anaérobie. Cette conception n'est cependant pas partagée par tous les auteurs (R.E. OLSON).

De toute manière, le changement de la concentration d'un métabolite sanguin n'est pas nécessairement le reflet de changements parallèles dans sa concentration tissulaire, aussi faut-il être prudent dans l'interprétation des phénomènes métaboliques et c'est ainsi qu'EL SAYED et Coll. (1968) ont trouvé une diminution de la concentration en lactates dans les tissus des animaux, en hypothermie, surtout au niveau du coeur et du cerveau, organes métaboliquement très actifs.

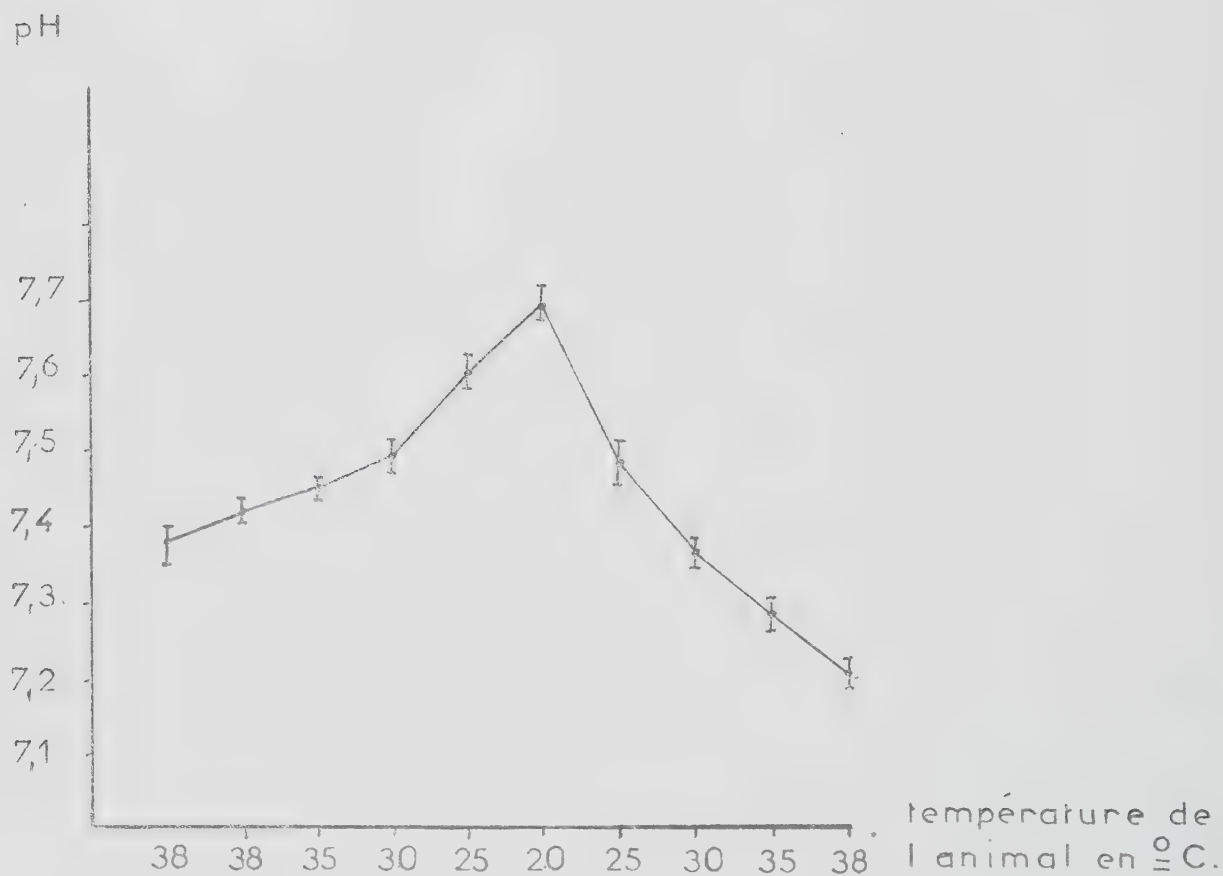


Fig. VIII

Evolution du pH artériel en fonction de la température du chien.

Les points représentent la valeur moyenne de la série expérimentale. De part et d'autre de ces valeurs figure l'erreur type.

EVOLUTION DU pH - Fig. VIII

L'évolution du pH au cours de l'hypothermie est la conséquence de tous les résultats précédents. Ainsi, en normothermie, l'hyperventilation est à l'origine d'une alcalose gazeuse qui augmente pendant le refroidissement, jusqu'à 20°C. Lors du réchauffement, l'acide lactique, continuant à s'élever alors que la $paCO_2$ remonte, étant donné la reprise du métabolisme cellulaire, l'alcalose va diminuer et une acidose métabolique va même apparaître à partir de 30°.

C O N C L U S I O N S
=====

C O N C L U S I O N

L'abaissement de la température centrale de l'animal homéotherme entraîne de profondes modifications de l'équilibre physico-chimique sanguin. Entre certaines limites, ces modifications sont réversibles par le rétablissement de la température normale.

Cet équilibre est variable suivant les conditions expérimentales. Nous avons suivi un processus déjà mis au point au laboratoire : l'hyperventilation sous oxygène pur, qui permet d'atteindre 20°C de température centrale, avec un faible risque de fibrillation cardiaque et la perfusion I.V. d'adrénaline à dose physiologique assurant une meilleure reprise de l'activité cardiaque lors du réchauffement.

Ce qui conduit à envisager les conséquences de l'hyper-ventilation surajoutées aux effets de l'hypothermie.

1) équilibre acido-basique :

Conséquences de l'hyperventilation :

Pendant la phase de refroidissement, l'hyperventilation induit une alcalose gazeuse avec chute de la PCO₂ et baisse des bicarbonates.

Lors du réchauffement, la PCO₂ s'élève, ce qui est en faveur

d'une reprise métabolique. Les bicarbonates restent bas.

. Le pH revient à la normale vers 27°-28°C, l'alcalose étant alors compensée par des facteurs métaboliques dont l'acide lactique semble à priori le plus important, puis une acidose métabolique apparaît : augmentation constante de la PCO₂, les bicarbonates restant bas avec niveau élevé de la lactacidémie.

En hypothermie sans respiration assistée, une acidose gazeuse apparaît. Elle est due à l'augmentation de la PCO₂, reflet de la diminution de la ventilation.

2) Acide lactique et acide pyruvique

La production d'acide lactique est la conséquence de plusieurs facteurs.

Dans la première phase de l'expérimentation en normothermie, l'augmentation de la lactacidémie est liée à l'hyperventilation, mais une ventilation normale sous oxygène pur induit aussi ce phénomène.

L'adrénaline perfusée à doses élevées provoque la production d'acide lactique, mais lors du réchauffement, l'adrénaline est utilisée à doses physiologiques et influence peu la lactacidémie. Cependant elle favorise une meilleure reprise cardiaque et un bon "lavage" par le sang des territoires musculaires et cutanés exclus. Cette exclusion est le résultat de la

vasoconstriction réflexe liée à l'abaissement de la température, ce qui peut faire admettre en ces territoires, une source d'acide lactique par anaéroliose.

Lors du refroidissement, à partir de 25°C, une vasoplégie succédant à la vasoconstriction permet l'arrivée d'acide lactique dans la circulation générale.

L'acide pyruvique suit pendant la première phase la moitié d'acide lactique, puis lors de la phase de réchauffement la pyruvicémie décroît.

3) La natrémie et la kaliémie :

Pour l'étude de la natrémie et de la kaliémie, la présence d'une hémolyse a gêné les dosages. Cette hémolyse est liée à plusieurs facteurs, d'une part, le froid qui diminue la résistance des globules rouges, d'autre part, l'hyperventilation et sa conséquence l'alcalose qui favorisent l'hémolyse.

Ainsi en hypothermie, sous hyperventilation, l'hémolyse apparaît dès 30°C pour une alcalose faible de pH = 7,5.

Les études préliminaires à de futurs travaux ont montré cependant une baisse de la kaliémie à 25°C lors du réchauffement, la natrémie variant peu.

B I B L I O G R A P H I E

ADAMS J.E., ELLIOT H., SUTHERLAND V.C., WYLIE E.J. and
DUNBAR R.D. 1956

Cerebral metabolic studies of hypothermia in the human - Surg.
Forum 1956 7, 535 - 539.

ALBERS C., BRENDEN W., HARDEWIG A. and USINGER W. 1958.
Pflügers Archiv. 1958 266, 373 - 393.

AXELROD D.R. and BASS D.E. 1956.
Electrolytes and Acid Base balance in hypothermia..
AM. J. Physiol. 186, 31 - 34.

BADEER H. and KHACHADURIAN A. 1958.
Rôle of bradycardia and cold perse in increasing. mechanical
efficiency of hypothermic heart.
Amer. J. Physiol. 1958 192, 331

BARBOUR J.G., Mc KAY E.A. and GRIFFITH W.P. 1943.
Water shifts in deep hypothermia.
Amer. J. Physiol. 1943 140, 9.

BERG STRAND A. and STERKY G. 1954.
Renal fonction in hypothermia. Ada Physiol. Scand. 32, 94.

BERNHARD W.F., MAC MURREY J.D., GANONG W.F. and LENNIHAN R. 1956.
Effect of hypothermia on peripheral serum levels of free 17
Hydroxycorticoids in dog and man.
Am. Surg. 143, 210.

BICKFORD R.G. and WINTON F.R. , Influence of temperature on
isolated kidney of dog 1937. J. Physiol. 89, 198.

BIGELOW W.G., CALLAGHAN J.C. and HODPS J.A. 1950.
General hypothermia for experimental intracardiac surgery.
Am. Surg. 132, 531.

BIGELOW W.G., LINDSAY W.K., GORDON R.A. and GREENWOOD W.F. 1950.
Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery - an investigation
of factors governing survival in dogs at low body temperatures.
Am. Surgery 1950. 132, 849.

BIGELOW W.G., LINDSAY W.K., HARRISSON R.C., GORDON R.A. and
GREENWOOD W.F.
Oxygen Transport and utilisation in dogs at low body temperature
Amer. J. Physiol. 1950. 160, 125.

BIJAOUI Gérard. 1964.
Sur les possibilités de reprise cardiaque en hypothermie, provoquée
sous l'influence d'un Pace-Maker artificiel (Thèse de Médecine).

BINET L., STRUMZA M.V. et STRUMZA-POUTONNET.J.M. 1951.

Arrêt de la fibrillation ventriculaire par agents pharmacodynamiques.

Mem. Acad. Chir. 1951, 8, 277.

BJÖRK U.O. 1962.

Blood gases and metabolism in profound hypothermia.

Amer. Chirur. thorac. et cardiov. 1962, I , 579.

BJÖRK V.O. and JOHANSSON B. 1955.

Comparative studies on temperature effects upon the electrocardiogram in some vertebrates.

Acta Physiol. Scand. 1955, 34, 257.

BLAIR E., MONTGOMERY A.V. and SWAN J. 1956.

Post hypothermic circulatory failure. J. Physiologic observations on the circulation.

Circulation 13, 909.

BOBA A. 1959.

On abnormal electrocardiographic pattern audits relation to ventricular fibrillation (observation during clinical and experimental hypothermia).

Amer. Heart J. 1959. 57, 255.

BOERE L.A. 1957.

Ventricular fibrillation in hypothermia. Anesthesia 1957. 12;299

BORST G., SCHMIDT-MENDE M., KOVACICEK S. and YOSHITAKE T. 1962.
Oxygen consumption during extracorporeal hypothermia.
Amer. Chir. : Thorac et cardio vasc. 1962 I 616.

BREWSTER E.G., GOULD R.P., NASHAT, F.S., and NEILL E. 1955.
Guy's Hospital Reports, 104, 177, 213.

BRITTON S.W.
Effects of lowering the temperature of homeothermic-animal.
Cl uart J. exp. Phys. 1922 - 13 - 55.

BROOKS C., HOFFMAN B.F., SUCKLING E.E. and ORIAS O.
Excitability of the heart.
Grune et Stratton Edit., New-York 1955.

BURGEN A.S.V. and TERROUX K.G. 1953.
The membrane resting and action potential of the cat auricle.
J. Physiol. London, 1953, 119, 139.

CAHN J. et HEROLD M. 1956, 150 1689.
Metabolisme cardiaque sous hypothermie.
CR. Soc. Biol. 1956 15.

CAHN J. et HEROLD M. 1956.
Metabolism e cardiaque sous hypothermie. Effets de l'hormone
somatotrope STH. CR Soc. Biol. 1956 150, 1879.

CAHN J. et HEROLD M. 1956.

Metabolisme cardiaque sous hypothermie III Effets du rythme idioventriculaire et de l'arrêt total de la circulation veineuse de retour.

C.P. Soc. Biol. 1955 150, 1932.

CAHN J., HEROLD M. et MELON J.M. 1956.

Metabolisme cardiaque sous hibernation artificielle.

Anest. et Analg. 1956 B 702.

CHURCHILL - DAVIDSON J.C. 1953 - The Lancet 1011.

CIOCATTO E. and CATTANEO A.D. 1953. Fisiopatologiae tecnica de l'ipotermia controllata associata a ganglioplegici - Minervia Ancest. 19/11 285.

CIOCATTO E. , CATTANEO A.D. 1954.

Modifications respiratoires et circulatoires dans le traitement par l'hypothermie et les ganglioplégiques en vue d'obtenir le coeur exangue. Am. Anesthes. 1953 19 39.

CLOWES G.H.A.Jr. 1962

Hemodynamic and metabolic alteration produced by profound hypothermia and circulatory anest.

Amer. Chir. Thorac et cardiac 1962 I 563.

COOKSON B.A. and DI PALMA J.R. 1955.

Severe bradycardia of profound hypothermia in the dog. Amer. J. Physiol. 1955 182 447.

- COOPER K.E. 1959 Physiology of hypothermia . Brit. J. Anaesth. 31 96.
- CORABOEUF E. et WEIDMANN S. 1949.
Potentiel de repos et potentiels d'action du muscle cardiaque
Mesures à l'aide d'électrodes internes.
C.R. Soc. Biol. 1949 143 1329.
- CORABOEUF E. and WEIDMANN S. 1954.
Temperature effects on the electrical activity of Purkinje fibers.
Helv. Physiol. Acta 1954 12, 32.
- CORI C..F. and CORI G.T. 1929. Mechanism of epinephrine action IV.
The influence of epinephrine on lactic acid production and blood
sugar utilisation. J. Biol. chem. 1929, 84, 683.
- COVINO B.G. and D'AMATO H.E.
Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia 1962.
Circul. Res. 1962, 10 , 148.
- CRANSTON W.L., PEPPER M.C. and ROSS 1955.
Journal of Physiology 127, 380 - 389.
- DILL D.B. and FORBES W.H. 1941. Respiratory and Metabolic effects
of hypothermia. Am. J. Physiol. 132, 685 - 697.
- DONAT K. 1959.
Die intraoperative Kardiologische Überwachung des Kreislauf. bei
Eingriffen am Herzen und den grossen Gefässen in Hypothermia.
Arch. Kreislaufforsch 1959, 31 , 207.

DRAPER M.H. and WEIDMANN S. 1959.

Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode.

J. Physiol. London, 1951, 115, 74.

EGDAHL R.H., NELSON D.H. and HUME D.M. 1955. Effects of hypothermia on 17 Hydroxycorticosteroids secretion in adrenal venous blood in dog. Science 121, 506.

EMSLIE - SMITH D., SLADDEN G.E., STIRLING G.R. 1959.

The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia. British heart. J. 1959, 21, 343.

FABIAN L.W., STANTON R., HARA M., LING P.C. and SHAFER C.W. 1955.

Hemophysiology alterations during hypothermia ganglioplegia and intracardiac surgery

Current Res. Anesth. Analg. 1955, 34, 214.

FEDOR E.J. and FISHER B. 1959.

Simultaneous determination of blood volume with Cr⁵¹ and T. 1824 during hypothermia and rewarming. Amer. J. Physiol. 1959, 196, 703.

17. FLEMING R. 1954.

Arch. Surg. 68, 145, 152.

FLEMING P. and MUIR F.H. 1957.

Electrocardiographic changes in induced hypothermia in man.

Brit. Heart J., 1957, 29, 59.

FONTAINE E. et LACHIVER F. Thyroïde et thermo-régulation chimique 1955.

Ach. Sci. Phys. 9, 63.

FREJAVILLE J.P. 1967. Metabolisme cellulaire et oxygène hyperbare.

(Oxygénothérapie hyperbare) in annales de l'anesthésiologie française

1967, Tome Viii - 282 - 294.

FUHRMAN G.J., FUHRMAN F.A. and FIELD J. 1950.

Metabolism of rat heart slices, with special reference to effects of temperature and anoxia.

Am. J. Physiol. 1950, 163, 642.

GANNONG W.E., BERNHARD W.F. and Mac MURREY D. 1955.

Effect of hypothermia on out put of 17 Hydroxycorticoids from adrenal vein in dog.

Surgery 38, 506.

GAZZARINI A. et TORRES F. 1955. Il tasso glicemico nel.

Corriglio ibernato artificialmente. Minerva Anaest. Tor. 21/3 70.

GENEST L.C. 1955.

Contribution à l'étude histologique du pancréas chez le rat blanc en hypothermie provoquée.

Berthed. Ed. Doctoral Thesis, Lyon Univ. Bourg. 60.

GEROLA A., FEINBERG H., KATZ L.N. and BOYD E. 1959.

Myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in hypothermia. Amer. J. Physiol. 1959, 196, 719.

GIAJA J.

Hypothermie hibernation poïkilothermie expérimentale

Biol. Med. 1943 42, 545/580.

GIAJA J.

Sur la dissociation fonctionnelle dans l'hypothermie profonde.

Bull. Amd Med., Paris 1954, 138, 31.

GIAJA J.

Le métabolisme dans la profonde hypothermie. Rapport au xx Congrès Int. de Physiologie 1956.

in "Résumé des rapports" P.103.

GIAJA J. et MARCOVIC 1955.

Le spectre de la thermogénèse de l'organisme refroidi.

Arch. Scie. Biol. 1955, 2, C 23.

GIAJA J. et POPOVIC V.

Sur les modifications de l'intensité des échanges de l'organisme refroidi.

C.R. Acad. Sci. 1953, 236, 1700/1701.

GIEBISCH G., BERGER L. , and PITTS 1955

J. Clin. Invest. 34-231.

GOLLAN F. 1962.

The role of capillary flow in deep hypothermia.

Amer chirurg. Thorac et Cardio. 1962, I, 539.

GREENBERG J.J., EDMUNDS L.H. Jr, and BROWN R.B. 1960.

Myocardial metabolism and post arrest fonction in the cold.

and chemically arrested heart.

Surgery 1960, 48, 31.

GRIFFITH F.R. Jr, OMACHI A., LOCKWOOD J.E. and LOOMIS T.A. 1947.

The effect of intravenous adrenalin on blood flow, sugar retention, lactate output and respiratory metabolism peripheral (leg) tissues in the anesthetized cat.

Am. J. Physiol. 1947, 149, 64.

HADDY F.J., FLEISHMANN and SCOTT J. 1956.

Effect of cold upon systemic small and large vessel-resistance

Amer. J. Physiol. 1956, 187, 603.

HALLS WACHS O. et BRENDDEL W. 1962

L'hémodynamique périphérique dans l'hypothermie par circulation extra-corporelle.

Amer. Chirurg. Thorac. et Cardio. 1962 I, 574.

HAMILTON J.B., DRESBACH M., and HAMILTON R.S. 1937.

Cardiac changes during progressive hypothermia.

Amer. J. Physiol. 1937 118, 71.

HEGNAUER A.H., SCHRIBER W.J. and HATTERIUS H.O.

Cardiovascular response of the dog, to immersion hypothermia.

Am. J. Physiol. 1950. 161. 455.

HERMANN H. et CIER J.F. 1955.

L'hémodynamie périphérique de l'organisme soumis au froid.

Arch. Sc. Physiol. 1955. 9. 127.

HICKS C.E., Mc. CORD M.C. and BLOUNT S.G. Jr. 1956.

Electro-cardiographic changes during hypothermia and circulatory occlusion.

Circul. 1956. 13. 21.

HONG S.K. 1957.

Renal fonction during hypothermia and hibernation.

Americ. J. Physiol. 188. 137.

HOOK W.E. and STORMONT R.T. 1941.

Effect of lowered body temperature on heart rate, blood pressure and ECG.

Am. J. Physiol. 1941. 133. 134.

HUCKABEE W.F. 1956.

Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.

J. Applied. Physiol. 1956. 2. 163.

HUCKABEE W.E.

Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism

I Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation.

J. Clin. Invest. 1958. 37. 243.

HUCKABEE W.E. 1958.

Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism

II Exercise and formation of O₂-Dbt

J. Clin. Invest. 1958. 37. 255.

IAMPETRO P.F., FIORICA V., BURR M.J. and MOSES R. 1969.

Hyperventilation - induced - Hemolysis in the dog.

J. Appl. Phys. 130. 689. 691.

ITZHAKI S. and WERTHEIMER E. 1957.

Changes in carbohydrate metabolism of cardiac and striated muscle in hypothermic rats.

Circul. Res. 1957. 5. 451.

JOHANSSON B., BJÖRK G., HAEGER K. and SJÖSTRÖM B. 1956.

Electrocardiographic observations on patients operated upon hypothermia.

Acta Médica Scandi. 1956. 155. 257.

JUDE J.R., HAROUTUNIAN L.M. and FOLSE R. 1957.

Hypothermie myocardial oxygenation.

Amer. J. Physiol. 1957. 190. 57.

JUVENELLE A.A. 1954.

Observation on hypothermia.

Proc. Roy. Soc. Med. 47 (410).

JUVENELLE A.A., NURBERG B., LIND J., BERGSTRAND A. and WEGELIUS C.

Observations sur la biochimie du chien en hypothermie profonde.

J. Physiologie Paris 1953. 45. 633.

KANTER G.S. 1959.

Renal Clearance of glucose in hypothermie dogs.

Am. J. Physiol. 196. 866.

KANTER G.S. 1968.

Hypothermic hemoconcentration

Am. J. Physiol. 214 (4). 856-859.

KAO F.A. and SCHLIG. B.B. 1956.

J.A. Physiol. 9 387-394.

KAUFMAN N., GAVAN T.L. and HILL R. 1958.

Effect of prolonged hypothermia on the rat.

AMA. Arch. Path. 66/1 96

KAYSER D. 1957.

Effet de la température sur la durée de différents accidents de l'électrocardiogramme chez quelques mammifères homéothermes et deux hibernants refroidis.

Amer. Sci. Physiol. 1957. 11. 7.

KLUSSMANN F.W., LÜTKE A., KOENIG W. 1959.

Über das Verhalten der Körperflüssigkeiten während künstlicher Hypothermie.

Arch. Ges. Physiol. 1959. 268. 515.

KNOCHER P. 1955.

Effects of experimental hypothermia on vital organs.

LANCET. 2. 837.

KREBS H.A. 1954.

Chemical pathways of metabolism. The triconboxylic acid cycle.

Academic. Press, N.Y. 1. 109.171.

LISSAC J., POCIDALO J.J. et LIOT F.

Modifications circulatoires, électrocardiographiques, en humorales, au cours de l'alcalose respiratoire aiguë chez le chien anesthésié soumis à une hyperventilation artificielle.

Path. Biol. 1959. 7. 273.

LOUGHEED V.M. et KAHN D.S.

Circumvention of anoxia during arrest of cerebral circulation for intracranial surgery.

J. Neurosurg. 1955. 12. 266.239.

LYNEN F., HARTMANN G., NETTER K. et SCHUEGRAF A. 1959.

Phosphate turnover and Pasteur effect, in Ciba Found . Symp.

MALMEJAC Claude

Etude Expérimentale sur les possibilités d'interventions prolongées sur coeur exsangue sous hypothermie contrôlée à 16°-18°C.

Thèse de Médecine (Alger) 1960.

MALMEJAC J. 1958.

"Etude expérimentale analytique sur la résistance du système nerveux en hypothermie provoquée.

MALMEJAC J. et CHARDON E. 1959.

Action de l'Adrénaline à dose physiologique en "hypothermie provoquée"

Bull. Acad. Med. 1959. 143. 46.

MALMEJAC J., MALMEJAC Cl. et BIANCHI M. 1959.

Rôle du déséquilibre respiratoire dans le déclenchement de la fibrillation ventriculaire en "hypothermie provoquée".

C.R. Soc. Biol. 1959. 153. 594.

MALMEJAC J. et NEVERRE G. 1956.

Etude à l'aide de la technique "coeur-poumon" de Starling, de l'effet de l'hypothermie sur le coeur.

C.R. Soc. Biol. 1956. 150. 1527.

MALMEJAC J., NEVERRE G., BIANCHI M., MALMEJAC Cl., et FREDENUCCI R.

1958. Apparition de diabète rénal sous hypothermie (avec glycémie normale)

C.R. Acad. Sci. 246/25. 3507.

MALMEJAC J. et PLANE P. 1956.

Equilibre cardiovasculaire en "hypothermie provoquée" et adrénaline.

C.R. Soc. Biol. 1956. 150. 978.

MALMEJAC J., PLANE P., BOGAERT E. 1956.

Résistance des formations nerveuses supérieures à "l'hypothermie provoquée". Etude expérimentale chez le chien et le singe.

Bull. Acad. Sci. 1956. 242. 2171.

METZ B. 1955.

L'Evaluation physique des effets du milieu thermique.

Arch. Sc. Physiol. C 113.

MIHAILOVIC, L., DRASKOCI M. and KRZALIC L. 1958.

The effects of epinephrine on the blood sugar and potassium levels in hypothermia.

Arch. Int. Physiol. 66. 177.

MINAIRE Y. STODIEVIC C. et FOUCHERAND F. 1965.

Dosage automatique de l'acide lactique. Possibilité d'utilisation en continu.

Path. Biol. 1965. 13. 1170.

MITHOEFFER J.C., KAZEMI H., HOLFORD F.D. and FRIEDMAN I. 1968.

Myocardial potassium during respiratory acidosis. The interaction of carbon dioxide and sympathoadrenal-discharge.

Resp. Physiol. Netherl. 1968 I 91.107.

MONTGOMERY A.V., PREVEDEL, A.E. and SWAN H.

Prostigmine inhibition of ventricular fibrillation in the hypothermic dog.

Circulation 10. 721. (1954).

PINKSTON J.O., KAO F.F. and BROOKS C. 1953.

Studies on the excitability of the heart as tested by chronically implanted electrodes and the effects of temperature thereon.

19 th. Internat. Physio. Congress, Montréal 1953. In résumé p. 681.

PLATNER W.S. and HOSKO M.J.

Mobility of serum de magnésium in hypothermia

Am.J. Physiol. 1953. 174. 273.

PLOUVIER S. 1965.

La résistance globulaire considérée comme une variation fonctionnelle linéaire du pH du milieu ambiant.

Arch. Inst. Pasteur Madagascar 1965. 33. 237.240.

REISSMANN K.R., VAN CITTERS R.L. 1956.

Oxygen consumption and mechanical efficiency of the hypothermic heart.

J. Appl. Physiol. 1956. 2. 427.

REISSMANN K.R., KAPOOR C.S. 1956.

Dynamics of hypothermic heart muscle. (heart lung preparation).

Am. J. Physiol. 1956. 184. 162.

RHEINLANDER J.F., WALLACE H.W. 1962.

The effect of coronary artery perfusion on myocardial metabolism during hypothermic cardiac arrest.

Surgery Juil. 1962. 52. 47.

RICHET G., ARDAILLOU R. et AMIEL C.

Précis du Praticien. L'équilibre hydroélectrolytique normal et pathologique.

ROSENTHAL T.B. 1948.

The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro.
The journal of Biological chemistry 1948. 173. 25.

SAYED E.L., HEGAB H.H. and JAMES A. MILLER Jr. 1968.

Ether anesthesia, hypothermia and carbohydrate. Metabolism in adult guinea pigs.

Journal of Appl. Phys. 25. 2 . 130.132. 1968.

SCHEPPOKAT K.D., RODEWALD G., HARMS H. 1962.

L'effet d'une hypothermie profonde rapide sur la régulation circulatoire.

Am. Chirurg. Thorac. et Cardiov. 1962. I . 570.

SENNING A.; OLSSON P.I. 1957.

Changes in the vascular tonus during cerebral and regional hypothermia
Constant flow perfusion in the areas of the carotid arteries, the left coronary artery and one femorale artery. Experiments performed on dogs in barbiturate anesthesia.

Acta Chirurg. Scand. 1957. 112. 209.

SIEMS M.U., HORVATH S.M., SPURR G.B., HUTT B.K., JANUARY L.E. 1955.
Electrocardiographic observations in experimental hypothermia in
dogs.

Am. J. Physiol. 1955. 181. 325.

SMITH D.J. 1952.

Constriction of isolated arteries and their vasa vasorum produced
by low temperatures.

Am. J. Physiol. 1952. 171. 528.

SPURR G.B., HUTT B.K. et HORVATH S.M. 1954.

Am. J. Physiology. 179. 139.145.

SWAN H., ZEAVN, HOLMES J.J. et MONTGOMERY V.

Cessation of circulation in general hypothermia. I Physiologic
changes and their control.

Amer. of Surgery 1953. 138, 360.

SWAN H., JENKINS D. and HELMREICH ML. 1957.

The adrenal cortical response to surgery III. Changes in plasma
and urinary corticosteroids-levels during hypothermia.

Surgery 42. 202.

SZEKERES C., FALLER J., TÖRÖK T. 1958.

The effect of hypothermia and drugs on the high energy phosphate
and glycogen content on the rat.

Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap. Belg. 1958. 115. 131.

SZEKERES L. , LENARD G., BANHIDY F., TÖRÖK T. 1958.

The effect of epinephrine on myocardial metabolism of normal and hypoxic rats.

Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap. 1958. 115. 150.

TERZIOGLU M., AKCASUA, et AYRUT R. 1959.

Arch. Internat. Physiol. Bioch. 67. 195.213.

TRAUTWEIN, W., et DUDEL J. 1954.

Aktionspotential und mechanogramm der myocard fasser in sauerstoffruangel.

Pflüg Arch. 1954. 260. 104.

TRAUTWEIN W. et DUDEL J. 1954.

Actions potential und mechanogramm der warmbluter herzmuskels. als function der schlagfrequenz.

Pflüg. Ach. ges. Physiol. 1954. 260. 104.

VADOT L. 1962.

Influence de l'hypothermie sur la viscosité et la résistance périphérique.

Am. Chirurg. Thorac. et Cardio. 1962. I. 652.

VARMAN I.G. 1960.

BLOOD-FLOW time under hypothermia in "the problem of acute hypothermia". Starkov Pol. Ed. 1960. Pergamompress 115.

VARMAN I.G.

The volumetric Rate of blood flow in certain internal organs during hypothermia. in "The problem of acute hypothermia".

P.M. Starkov. Ed. Pergamon Press 1960.

WALTHER A.

Beiträge zur lehre von der thierschen wärme.

Wirchows. Arch. Path. Anat. 1862. 25. 414.

WINTERSTEIN 1954.

Arch exper. Path. u. Pharmakol. 223. 1. 18.

WOODBURY L.A., HEGHT H.H., CHRISTOPHERSON A.R. 1951.

Membrane resting and action potentials of single cardiac muscle fibers of the frog ventricle.

Am. J; Physiol. 1951. 164. 307.

WOODRUFF L.M.

Survival of hypothermia by the dog.

Anesthesiol. 1941. 2. 410.

Vu, le Président de Thèse
Signé : J. MALMEJAC

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
de
PARIS

Signé : R. MALLET

